

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

THÈSE

N°

60

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

CHARLOTTE LANG

Née le 27 novembre 1904, PARIS

TUMEUR MASCULINISANTE
DE L'OVAIRE

Président : M. GRÉGOIRE, Professeur.

IMPRIMERIE ORLÉANAISE

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

CHARLOTTE LANG

Née le 27 novembre 1904, PARIS

TUMEUR MASCULINISANTE

DE L'OVAIRE

Président : M. GRÉGOIRE, Professeur.

IMPRIMERIE ORLÉANAISE

1940

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
	PASTEUR - VAL-
	LERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	LAIGNEL-
	LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.			MM.		
AMELLE	Pathologie	chirurgicale.	DEGREZ (H.) . .	Physique.	
BARIETY	Pathologie	médicale.	DESOLLE	Médecine légale.	
BERNARD Et	Pathologie	médicale.	DIGONNET	Obstétrique.	
BESANÇON (J.) . .	Hydrologie.		DOGNON.	Physique.	
BONNET	Bactériologie.		FEVRE	Pathologie	chirurgicale.
BOULANGER	Chimie.		FUNK-		
BOULIN	Pathologie	médicale.	BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.
BROUET	Pathologie	médicale.	GALLIARD	Parasitologie.	
BULLIARD	Histologie.		GARCIN	Pathologie	médicale.
CACHERA	Pathologie	médicale.	Mlle GAUTHIER . .		
CORDIER	Anatomie.		VILLARS	Anatomie	pathologique.
COSTE	Pathologie	médicale.	GAYET	Physiologie.	
COUVELAIRE	Urologie.		DE GENNES	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	GIROUD	Histologie	
DELAY	Pathologie	médicale.	HAGUENAU	Pathologie	médicale.

MM.	
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOLU	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY.	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.

MM.	
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-	
DUFAILLIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

MM.	
AGGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLET-	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
BRULE	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
DUVOIR	
GASTINEL	
HUGUENIN	
LAROCHE (G.)	
LIAN	
MOREAU	
PIEDELIEVRE.	
SEZARY	

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELIER	
DE GAUDART-	
D'ALLAINES	
LEVEUF	
MOULONGUET.	Clinique obstétricale.
MOURE	
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

PAUL LECÈNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152004_0080

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND GRÉGOIRE
Professeur de clinique chirurgicale.

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance pour l'honneur qu'il
m'a fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

TUMEUR MASCULINISANTE DE L'OVAIRE

INTRODUCTION

L'objet de cette étude nous a été fourni par une observation du Docteur Maurice LUZUY, qui est le premier cas de tumeur masculinisante de l'ovaire publiée par un chirurgien français. Elle a été rapportée par M. le Docteur Pierre Brocq à l'Académie de chirurgie, le 11 janvier 1939.

Dans cette même année 1939, le Docteur VARANGOT obtenait le Prix Rochard pour l'ensemble de ses travaux sur les tumeurs de l'ovaire.

Son mémoire principal, encore inédit, portait sur les tumeurs masculinisantes, et, outre l'observation du Docteur LUZUY, il a recueilli les quarante-neuf observations publiques jusqu'à ce moment :

Parmi celles-ci il a éliminé vingt-neuf cas disparates et discutables à divers titres, soit qu'il leur manquât le contrôle opératoire, soit que le syndrome de masculinisation fit défaut ou fût simplement ébauché, soit parce qu'en l'absence d'activité fonctionnelle les images histologiques fussent d'interprétation délicate et impossible.

Il n'a retenu que trente cas qui permettaient de créer un groupe solidement individualisé de tumeurs qui, *histologiquement*, sont des arrhénoblastomes plus ou moins typiques et, *physiologiquement*, déterminent un syndrome de masculinisation caractéristique.

Notre observation et les trente retenus par le Docteur VARANGOT portent à trente et un cas la matière de ce travail.

Nous remercions très vivement le Professeur Agrégé HUGUENIN, qui fit l'examen histologique de la tumeur, et le Docteur VARANGOT, qui nous permit de puiser largement dans son mémoire.

Comme l'a justement fait remarquer le Docteur Pierre BROcq, il y a dans l'étude de ces tumeurs deux aspects, l'un assez clair, qui a trait à la *clinique* et à la *thérapeutique*, l'autre, assez mystérieux, qui a trait à la *physiopathologie* et à l'*histogenèse*.

Notre plan sera d'envisager successivement ces quatre côtés de la question.

I. — Historique

Sous le nom d'adénome tubulaire, PICK décrit en 1905 une petite tumeur dont la structure était analogue à celle des adénomes du testicule ectopique. C'était, par son origine, une tumeur mâle, mais elle ne s'accompagnait pas de signes de masculinisation.

En 1907, SCHICKELE décrit un nouveau cas analogue au précédent, et, en 1914, R. MEYER rapporta trois cas de tumeurs malignes ovariennes qui n'étaient, selon lui, que des cancers dérivés d'adénomes tubulaires. Puis BLAIR-BELL, MOOTS, BINGEL, SELLHEIM publièrent plusieurs cas de tumeur ovarienne ayant déterminé l'apparition d'une masculinisation. En 1925, HALBAN, à l'occasion d'un cas de néoplasme virilisant de l'ovaire, émettait une théorie spéculative selon laquelle les tumeurs masculinisantes n'avaient pas de spécificité histologique, puisque des tumeurs épiphysaires ou surrénales pouvaient déterminer les mêmes signes de masculinisation.

Il fallut attendre les travaux fondamentaux de R. MEYER pour proposer une théorie cohérente. En 1930, il publiait plusieurs cas nouveaux et arrivait à la notion de leur spécificité histologique.

« Ces tumeurs, écrivait-il, n'ont pas une origine quelconque, mais bien une nature très déterminée qui les fait provenir, dans tous les cas, d'épithélium sexuel masculin. »

Cet épithélium masculin serait représenté par les cor-

dons médullaires du hile ovarien, qui représentent la partie mâle de la gonade femelle.

R. MAYER montrait que l'adénome tubulaire de PICK constituait, en quelque sorte, la forme « typique » de ces néoplasmes et il décrivait les formes de transition entre celle-ci et les tumeurs atypiques, carcinomes ou sarcomes qui avaient été interprétés comme substratum anatomique des néoplasmes ovariens virilisants.

Il appelait ces tumeurs « arrhénoblastomes » (arrhenos : mâle).

De nombreuses études allemandes et américaines parurent sur la question, mais dans la plupart de ces mémoires les préoccupations morphologiques et histogénétiques occupaient la première place. La découverte, en 1931, par BUTENANDT, de l'androstérone, était suivie en 1935 par les travaux de LAQUEUR qui isolait la testostérone d'extraits de testicules de taureau, et, la même année, RUZICKA en faisait la synthèse à partir du cholestérol. La question allait prendre dès lors son aspect essentiel, d'ordre endocrinien, car l'injection de testostérone permet de réaliser un syndrome de masculinisation expérimentale identique à celui que déterminent les arrhénoblastomes.

Par ces remarquables travaux d'ensemble sur les tumeurs ovariennes, VARANGOT était le premier auteur français à les envisager sous l'angle de la physiopathologie ; il plaçait l'arrhénoblastome aux côtés des tumeurs de la granulosa et de la thèque interne dans le groupe des néoplasmes ovariens à activité endocrinienne.

II. — Observations

M^{lle} R..., âgée de seize ans, est adressée au docteur LUZUY, en février 1938, pour une aménorrhée durant depuis deux ans et s'accompagnant d'une masculinisation progressive.

Réglée à dix ans et demi, elle présenta l'aspect d'une jeune fille un peu forte, jusqu'à l'âge de quatorze ans, où s'installa une aménorrhée qu'aucun traitement opothérapique ne put faire cesser. Six mois après l'arrêt des règles, en juin 1936, il se développa sur la face et sur la poitrine une hypertrichose des plus marquées. En même temps, la voix devint rauque, le caractère se modifiait. L'enfant était taciturne et triste et son intelligence était nettement ralentie.

Tous ces symptômes se maintinrent sans changement pendant dix-huit mois. Lorsque le docteur LUZUY examina la malade, il se trouva en présence d'une fille petite et trapue, au faciès hébété, au front étroit et à la forte mâchoire, encadrée d'un collier de barbe nécessitant l'emploi quotidien du rasoir. La voix était rauque et puissante. Au niveau des membres, les muscles étaient saillants et très développés. Les seins étaient petits et aplatis sur des pectoraux épais.

L'examen gynécologique montrait un allongement considérable du clitoris qui mesurait quatre centimètres. Le vagin était normalement développé, et par le toucher, on sentait un petit col utérin et des culs-de-sac souples;

le corps utérin n'était pas perceptible et derrière l'adiposité pariétale, il était impossible d'affirmer l'existence d'une tumeur ovarienne.

L'examen clinique ne révélait la présence d'aucune masse suspecte dans la fosse lombaire, et la radiographie du crâne montrait une selle turcique normale.

Dans ces conditions, devant l'échec de tous les traitements proposés jusqu'à ce jour, et sur l'insistance de la mère de la malade, le docteur LUZUY proposa une laparotomie exploratrice pour vérifier l'état des ovaires.

L'intervention, pratiquée le 30 mars 1938, montra un utérus infantile, une tumeur ovarienne droite et un ovaire gauche atrophié, du volume d'une cerise. On enleva la trompe et l'ovaire droits. Les suites opératoires furent normales et sans incidents. La tumeur ovarienne présentait approximativement le volume d'une mandarine. Sa surface était irrégulière et sa coloration était, par places, blanc nacré, ainsi que celle d'un ovaire, ailleurs, elle était pigmentée de jaune ainsi qu'un corps jaune hypertrophié. Ces inégalités de coloration se retrouvaient sur la coupe, qui montrait un parenchyme tumoral solide et assez homogène.

Cinq semaines après l'intervention, la malade présentait une mensuration normale.

La malade a été revue le 17 octobre 1938, soit sept mois après l'intervention. Les règles sont normales, apparaissant tous les vingt-sept jours et durant trois jours. L'aspect extérieur s'est considérablement modifié. Le visage a repris un aspect féminin, il existe encore quelques poils sous les régions maxillaires, qu'elle doit raser toutes les semaines, mais l'hypertrichose a complètement disparu. Les seins se sont développés, le corps s'est aminci, en perdant une partie de sa musculature et de son revêtement adipeux. L'examen des organes génitaux externes montre également une régression étonnante du clitoris qui est réduit des deux tiers par rapport à son volume antérieur. La voix est restée un peu rauque, la mère de la malade a remarqué qu'elle se modifie de semaine en semaine.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR. — Vue à un grossissement de loupe, la tumeur apparaît constituée de deux parties très différentes : l'une a la structure d'un fibromyome, l'autre est une tumeur épithéliale. A la périphérie de la néoplasie épithéliale, on trouve une mince bande de corticale ovarienne.

1° La tumeur épithéliale est formée de lobules plus ou moins régulièrement disposés et séparés les uns des autres par des travées conjonctives lâches. Les éléments constitutifs de la tumeur se composent de deux espèces cellulaires de morphologie très différente :

a) *De petites cellules épithéliales*, de forme cubique ou cylindrique et dont le cytoplasme très basophile est peu abondant.

Ces cellules sont disposées en cordons irréguliers, anastomosés et s'enchevêtrant dans tous les sens. Ces cordons ne comprennent guère plus de trois ou quatre assises cellulaires et souvent même ces travées sont monocellulaires. Par places, ces cordons bordent des fentes délimitées, d'une part, par les cellules épithéliales, de l'autre, par le stroma. Il semble qu'il s'agisse là d'un artefact dû à la rétraction du parenchyme tumoral. On trouve aussi, par endroits, de petits amas arrondis de cellules épithéliales isolés dans le stroma. Dans l'ensemble, la structure de la tumeur est trabéculaire et cordonale. Malgré une recherche attentive, nous n'avons pas trouvé de formation rappelant des tubuli.

Au niveau de ces cellules épithéliales, les mitoses sont très rares, et il faut parcourir plusieurs champs pour en trouver une.

b) A côté de ces éléments, on trouve des *cellules plus volumineuses* et dont les caractères cytologiques sont bien différents de ceux des cellules précédentes.

Ce sont des cellules arrondies ou polygonales, d'un diamètre de dix à quinze, à noyau généralement excentrique et à protoplasme pâle, finement granuleux, d'aspect spumeux, surtout à la périphérie de la cellule. Cet aspect est celui de l'élément adulte, mais on trouve toutes les transitions avec des éléments plus petits, à noyau central, à

cytoplasme très acidophile, lesquels semblent aussi provenir de petites cellules, rares du reste, présentant l'aspect d'un lymphocyte, avec un noyau arrondi, très basophile, riche en chromatine et entouré d'une mince couronne de cytoplasma éosinophile. Nous n'avons pas retrouvé au niveau de ces éléments de figures de mitoses. Quelques cellules présentent des noyaux doubles ou triplés. Ces éléments ne contiennent pas de pigments, et l'étude des coupes colorées à l'hématoxyline ferrique et à la fuschine acide ne nous a pas permis de mettre en évidence de cristalloïdes. Ceci d'ailleurs n'a rien de très étonnant, car la tumeur n'était pas parfaitement fixée.

Sur les coupes à la congélation colorées au Soudan, ces cellules apparaissent remplies de globules graisseux. On voit apparaître la graisse sous forme de fins corpuscules en poussière, dans les éléments de petit volume. Dans les cellules plus grandes, les enclaves graisseuses sont plus volumineuses, mais elles restent toujours divisées et ne confluent jamais en une vaste flaque graisseuse, comme dans les cellules lipomateuses. En lumière polarisée, ces graisses sont biréfringentes. Il est vraisemblable que ce sont des esters du cholestérol, mais nous n'avons pu en faire une étude histochimique complète.

Ces cellules sont groupées en amas au contact des cordons épithéliaux. Elles sont parfois entourées complètement par les travées de cellules sombres. Ailleurs, on les voit disposées en rangées parallèles aux cordons de cellules basophiles. Elles sont plongées dans un stroma conjonctif très fin, édifiant une tramule collagène des plus délicées et elles sont abondamment vascularisées par un riche réseau capillaire.

On retrouve aussi ces cellules riches en lipides dans les bandes de tissu conjonctif lâche qui séparent les lobules tumoraux. A ce niveau, le tissu conjonctif renferme dans ses mailles de nombreuses cellules généralement peu volumineuses, à cytoplasme très acidophile, on y trouve relativement peu de très grands éléments à cytoplasme pâle. On y rencontre, par contre, de nom-

breuses cellules d'aspect histiocytaire, avec toutes les formes de transition.

La vascularisation de cette tumeur est très abondante, on y trouve de nombreux vaisseaux de gros calibre remplis de sang.

2° *La zone fibromyomateuse* de la tumeur est séparée de la partie épithéliale par une lame de tissu conjonctif lâche. Il n'y a pas interpénétration, mais juxtaposition de ces deux zones différentes. Cette partie a la structure d'un myome banal, bien vascularisé.

3° *Le cortex ovarien* restant est réduit à une lame mince contenant de nombreux follicules primordiaux, quelques corpora albicantia, des follicules jeunes en voie d'atrésie et de petits kystes folliculaires, réduits à deux couches de cellules granuleuses.

La tumeur épithéliale paraît avoir pris naissance dans le hile de l'ovaire. A son contact avec le cortex ovarien refoulé, on voit de nombreux vaisseaux et un stroma qui est celui de la zone médullaire de l'ovaire. Nous n'avons pas trouvé de vestiges du rete ovarii sur les coupes que nous avons examinées.

Observations relevées dans la littérature.

BLAIR-BELL. — Fille de 17 ans. Réglée à 14 ans ; présente une aménorrhée depuis dix-huit mois. La voix est devenue plus grave. A ce moment, un examen ne relève rien d'anormal. Huit mois plus tard, un nouvel examen montre l'existence d'une moustache et d'une hypertrichose. L'aspect général est masculin ; les seins sont hypoplasiques et le clitoris est volumineux.

Un examen laryngologique montre un larynx de type masculin. L'examen gynécologique ne montre aucune tumeur ovarienne. L'auteur fait néanmoins une laparotomie qui montre un ovaire gauche augmenté de volume.

L'examen histologique montre un « carcinome à cellules cylindriques ».

Devant ce diagnostic, l'auteur réintervient et fait une hystérectomie.

Ultérieurement, la malade présente quelques troubles de ménopause ; néanmoins, on assista à une chute des poils et la voix redevint haute. Un nouvel examen de la pièce montra

que ce que le premier pathologiste avait pris pour un cancer glandulaire, était un ovotestis avec de nombreuses cellules interstitielles.

En fait, il s'agissait d'un adénome testiculaire de l'ovaire.

**

H. O. NEUMANN. — Femme de 32 ans. Depuis trois ans, les règles ont tendance à s'espacer. Puis, aménorrhée qui dure depuis neuf mois. En même temps, apparition d'une hypertrichose faciale et augmentation de volume du clitoris. Amaigrissement considérable.

Ablation opératoire d'un ovaire d'un volume d'une prune. Microscopiquement, adénome tubulaire avec de nombreuses cellules interstitielles soudanophiles.

Trente-huit jours après l'intervention, menstruation normale. Trois mois après, l'hypertrichose a presque complètement disparu et les formes redeviennent féminines.

**

BERNER. — Femme de 22 ans. Réglée à 14 ans. A l'âge de 18 ans, les règles devinrent plus fréquentes, puis à 18 ans 1/2, aménorrhée qui persiste jusqu'alors.

Depuis trois ans, hypertrichose de la face et du corps d'allure masculine : voix grave, augmentation de volume du clitoris.

L'intervention enlève une tumeur de l'ovaire droit du volume du poing.

Vingt-huit jours après, menstruation qui, depuis lors, est restée normale. L'hypertrichose a disparu et le clitoris a diminué de moitié.

Histologiquement, adénome tubulaire à cellules cylindriques avec le stroma des cellules interstitielles.

**

PHELAN. — Femme de 20 ans qui vient consulter pour des douleurs abdominales, surtout marquées pendant les rapports sexuels. Elle n'a jamais été réglée. Depuis trois ans, elle remarquait une hypertrichose faciale l'obligeant à se raser plusieurs fois par semaine.

A l'examen, disposition féminine du squelette, mais hanches et seins peu développés. Pilosité et voix masculine. Clitoris hypertrophié.

Ablation d'une tumeur ovarienne. Deux mois après, appa-

rition de la menstruation, et quatre mois plus tard, grossesse qui va à terme.

Revue plus tardivement, on assiste à une disparition progressive de l'hypertrichose. La voix est plus douce, et le clitoris n'est pas modifié.

Histologiquement, adénome testiculaire.

*
**

MOOTS. — Femme de 27 ans. Réglée à 13 ans. A l'âge de 20 ans, présente des hémorragies utérines sévères, puis des règles irrégulières, de moins en moins abondantes, aboutissant à une aménorrhée complète durant depuis quatre ans. En même temps, hypertrichose très marquée sur la face et le corps : voix basse, clitoris très augmenté de volume.

Intervention qui enlève une tumeur ovarienne.

Vingt-huit jours après l'ablation, réapparition de la menstruation qui continua régulièrement pendant un an. Disparition de tous les signes de masculinisation. La malade meurt de la grippe deux ans après.

Histologiquement, tumeur sarcomateuse avec tubules.

L'auteur ne signale pas la présence de cellules interstitielles.

*
**

HALBAN. — C'est une femme de 31 ans. Elle présente pendant un an des métrorragies irrégulières, puis une aménorrhée de deux ans.

Trois à quatre mois après l'apparition de l'aménorrhée, hypertrichose du visage et de la poitrine qui s'étend à tout le corps progressivement. La voix devient grave ; amaigrissement de dix kilogs. Le clitoris est trois fois plus gros que la normale.

Ablation opératoire d'une tumeur kystique multiloculaire ayant les dimensions d'une tête d'homme.

Trois semaines après l'intervention, on pratique de la radiothérapie pénétrante. Malgré cela, la menstruation reparait. L'auteur signale que les poils sont tombés et que le clitoris a diminué de volume.

Histologiquement, carcinome solide à petites cellules réparties en cordons cellulaires par places ; quelques formations tubulaires et quelques kystes.

*
**

GEISLER. — Femme de 20 ans. Aménorrhéique depuis deux ans. Hypertrichose, pilosité masculine ; pannicule adipeux

très diminué, seins petits, hypertrophie marquée du clitoris.

Ablation d'une tumeur de l'ovaire droit pesant 4 kgs 1/2. Menstruation quatre semaines après l'opération. Disparition progressive de la masculinisation et retour de la voix à la normale.

Histologiquement (R. MEYER)₁ : tumeur très atypique formée par des cordons épithéliaux irréguliers plongés dans un stroma lâche par places, aspect rappelant le sarcome.

Quelques formations kystiques à paroi formée de cellules cubiques, mucicarinophiles par places.

*
**

STRASSMANN. — Femme de 24 ans. Aménorrhéique depuis 15 mois. Présentant une hypertrichose du corps et de la face l'obligeant à se raser tous les deux ou trois jours. Voix grave. Clitoris normal.

Ablation opératoire d'une tumeur ovarienne qu'on avait tout d'abord prise pour une grossesse.

Quatre semaines après, réapparition des règles.

Ultérieurement, disparition progressive des poils, réapparition des formes féminines ; seul le larynx demeure prééminent.

Deux ans et demi après l'intervention, grossesse.

Examen microscopique (R. MEYER) : on trouve, d'une part, un kyste mucoïde. Une partie solide contient une zone tubulaire peu étendue et assez atypique, et des régions où l'épithélium est disposé en cordons irréguliers. La majeure partie de la tumeur avait une allure sarcomateuse, quelques amas de cellules interstitielles.

*
**

KLEINHANS. — Femme de 31 ans. Aménorrhéique depuis longtemps. Hypertrichose faciale et corporelle ; voix grave. L'intervention montra une tumeur ovarienne paraissant maligne :

« Malgré l'aspect malin de la tumeur, l'autre ovaire et « l'utérus furent laissés en place, d'après le désir exprimé « par les endocrinologistes assistant à l'opération. »

Peu de temps après l'intervention, chute des poils et reféminisation de la malade.

Un an et demi après, nouvelle masculinisation. L'intervention montra une tumeur de l'autre ovaire et un envahissement péritonéal. La malade mourut rapidement :

« L'anatomo-pathologiste qui examina la tumeur en de « nombreux endroits ne put faire un diagnostic exact. »

*
**

WAGNER. — Femme de 25 ans, présentant depuis neuf mois l'aménorrhée et des douleurs abdominales. En même temps, apparition d'une hypertrichose du visage obligeant la malade à se raser tous les jours. Acnée faciale, voix basse, larynx masculin : seins normaux, petites lèvres hypertrophiques, clitoris un peu gros.

Ablation d'une tumeur de l'ovaire droit. Six semaines après l'intervention, réapparition des règles, les poils commencent à tomber deux semaines plus tard, et neuf mois après, l'aspect est redevenu féminin.

Il s'agissait d'une tumeur mi-kystique, mi-solide de structure tubulaire avec cellules interstitielles remplies de graisse.

Le liquide kystique ne contenait pas de substance œstrogène.

*
**

SEDLIS. — Fille de 16 ans. Aménorrhéique depuis treize mois, présente une voix très grave, une hypertrichose généralisée et des seins atrophiés. Le bassin est de type masculin, le clitoris long de cinq centimètres avec un gland et un prépuce bien formés.

Ablation d'une tumeur de l'ovaire gauche du volume d'une tête d'enfant. Un mois après l'intervention, apparition des règles normales.

Ultérieurement, disparition de l'hypertrichose, augmentation de volume des seins. Le clitoris régresse, seule, la voix reste grave.

Histologiquement, tumeur formée de travées épithéliales avec de nombreuses cellules interstitielles pleines de graisse.

*
**

E. NOVAK et LONG. — Femme de 20 ans. A 18 ans, a présenté deux périodes menstruelles, puis une aménorrhée de treize mois, puis une petite perte sanguine suivie de six mois d'aménorrhée. Voix grave et rude, clitoris hypertrophique.

Ablation d'une tumeur de l'ovaire gauche de structure très atypique, avec quelques zones tubulaires.

Deux mois après, menstruation qui se reproduisit normalement pendant les deux mois qui suivirent, mais récédive rapide avec ascite et amaigrissement considérable.

Réintervention qui montra un néoplasme inopérable.

La malade sortit de l'hôpital six mois après la première intervention dans un état lamentable et certainement pour mourir,

*
**

SÉDLACZEK. — Fille de 17 ans. Traité depuis quinze mois pour aménorrhée. La voix était basse, il existait une barbe et une hypertrophie du clitoris.

Néanmoins, l'aménorrhée fut interrompue par un retour spontané des règles avant l'intervention.

Après l'ablation opératoire d'une tumeur solide de l'ovaire, les signes de masculinisation régressèrent. Quatre ans après grossesse terminée par une césarienne.

Six ans après l'ablation de la tumeur, la malade est en bonne santé.

Histologiquement : tumeur très atypique, sarcomateuse, avec des zones de dégénérescence colloïde.

*
**

TAYLOR, WOLFERMAN et KROCK. — Femme de 18 ans. Réglée normalement à 13 ans. A l'âge de 14 ans, cessation brusque des règles; à 16 ans, hypertrichose du corps et de la face, augmentant progressivement et nécessitant l'emploi quotidien du rasoir. La voix est grave, le clitoris est hypertrophié.

L'examen montre, en outre, un épanchement pleural que l'on évacue.

Ablation opératoire d'une tumeur du volume d'une tête, très adhérente aux organes voisins. Cinq semaines après l'intervention, première menstruation normale qui, depuis, se reproduisit à intervalles réguliers.

Cinq mois après, la voix est redevenue normale, les seins se sont considérablement hypertrophiés, le clitoris a diminué de volume et la malade ne se rase plus que toutes les cinq semaines.

Histologiquement : tumeur formée de cordons épithéliaux irréguliers et de tubules entre lesquels on trouve des cellules interstitielles.

Quinze mois plus tard, on enleva des récidives épiploïques qui se montrèrent formées de tissus sarcomateux avec des zones cartilagineuses.

*
**

BENECKE. — 1° Femme de 28 ans. Présentant depuis un an une aménorrhée complète, puis une modification de la voix, enfin une hypertrichose qui commença sur les mamelons, atteignit la poitrine, les hanches, puis la figure, l'obligeant à se raser. Clitoris de trois centimètres avec repli préputial ; atrophie mammaire ; aspect masculin du visage et acné.

Ablation d'une tumeur de l'ovaire gauche de la taille d'une noix de coco.

Cinq semaines après l'intervention, menstruation normale, puis régression de l'hypertrichose. Les seins redeviennent normaux et l'acné disparaît. Seule, l'hypertrophie du clitoris persiste.

Histologiquement : tumeur solide, atypique, avec des zones sarcomateuses trabéculaires et de rares places où il existe des ébauches de tubulures.

Dans ces zones, on voit (de son mémoire) des cellules interstitielles dont l'auteur ne parle pas. Ailleurs la tumeur présente la structure d'un kyste mucoïde.

2° Femme de 26 ans. Aménorrhéique depuis cinq ans.

Depuis deux ans, la voix est devenue grave et le visage a pris un aspect masculin ; puis, chute des cheveux et apparition d'une hypertrichose. Augmentation de volume du clitoris. Pannicule adipeux très diminué ; musculature très développée.

Ablation d'une tumeur de l'ovaire gauche. Après l'intervention, règles régulières. L'hypertrichose disparut ; seule, l'hypertrophie du clitoris persista.

Histologiquement : tumeur formée de travées épithéliales irrégulièrement disposées ; par endroits, la structure de la tumeur rappelait celle d'une tumeur de la granulosa folliculoïde.

*
**

EERLAND. — Femme de 35 ans. Depuis quelques années, suppression de la menstruation ; hypertrichose à type masculin. Voix grave ; augmentation de volume du clitoris ; seins petits et atrophiques.

Ablation d'une tumeur kystique de l'ovaire droit. Cinq semaines après l'intervention, réapparition des règles.

Un an après, les règles sont toujours régulières, l'hirsutisme a régressé, la voix est redevenue haute et claire, et les seins d'aspect féminin.

Histologiquement : arrhénoblastome atypique.

*
**

VON SZATHMARY. — Femme de 25 ans. Aménorrhéique depuis un an et demi. Hypertrichose généralisée ; voix basse ; diminution de volume des seins. Clitoris très augmenté de volume, saillie du larynx, amaigrissement considérable.

L'intervention montre une tumeur tordue, avec présence d'ascite dans la cavité péritonéale.

Après l'intervention, la malade augmenta de seize kilos, ses formes et son visage redevinrent d'aspect féminin. Le clitoris diminua de volume et la voix resta inchangée.

La première menstruation survint quatre semaines après l'intervention. La recherche de la folliculine dans l'urine était négative avant l'opération ; trois mois après, on trouvait 130 U. S. par litre.

Un an et demi après, la malade découvrit à nouveau une tumeur dans l'abdomen. Tous les signes de masculinisation réapparurent. On extirpa opératoirement deux récidives locales.

A la suite de cette intervention, deux menstruations normales apparurent. On pratiqua de la radiothérapie pénétrante. Quatre mois après, réapparition des poils. Atteinte sérieuse de l'état général et développement d'une tumeur abdominale.

On fait une nouvelle laparotomie qui montre une tumeur inopérable. La malade meurt trois ans et demi après la première opération.

L'auteur a recherché l'hormone mâle dans l'urine ; il a trouvé vingt-cinq unités coq par litre ; deux mois avant la mort, on trouvait dans l'urine de grandes quantités de folliculine et des quantités relativement normales d'hormones mâles.

Histologiquement : la tumeur était en partie tubulaire, en partie sarcomateuse. Les récidives étaient beaucoup plus atypiques et complètement sarcomateuses.

*
**

SCHILLER. — Fille de 17 ans. Présente depuis huit mois une aménorrhée et des douleurs abdominales. Depuis deux ans et demi, sa voix est devenue plus grave et des poils abondants sont apparus sur les cuisses, les jambes et le menton.

Ablation d'une tumeur ovarienne gauche du volume d'une tête d'enfant partiellement kystique. Vingt-cinq jours après, apparition de règles normales, et au bout de quelques mois, disparition progressive de l'hypertrichose. Le larynx est moins proéminent, mais la voix reste masculine.

Histologiquement : tumeur formée par des cordons irréguliers de cellules épithéliales ; à la périphérie de ces cordons, se trouvent de grandes cellules claires très riches en graisse, que l'auteur assimile aux cellules de LEYDIG.

*
**

BALDWIN et GAFFORD. — Négresse de 24 ans qui a remarqué sept ans auparavant la croissance de poils sur l'abdomen et sur la face, l'obligeant à se raser tous les jours,

Depuis cinq mois, aménorrhée ; seins atrophiés, abdomen très augmenté de volume par une masse qui remonte jusqu'à l'appendice xyphoïde ; clitoris augmenté de volume et d'aspect pénien.

Ablation d'une tumeur ovarienne gauche et myomectomie pour un petit fibrome du fond utérin. Un mois après l'intervention, la malade présenta des métrorragies profuses qui récidivèrent le mois d'après et l'obligèrent à pratiquer un curettage.

Trois mois après, l'hypertrichose a diminué, mais la malade saigne toujours. On pratique une hystérectomie.

L'utérus présentait une cavité distendue par deux fibromes et une endométrite chronique. L'ovaire droit était beaucoup plus volumineux que lors de la première intervention. La tumeur ovarienne était constituée par des cordons épithéliaux irréguliers et des zones sarcomateuses.

*
**

GNASSI. — Femme de 43 ans. Aménorrhéique depuis vingt ans. Présente une voix grave et une hypertrichose généralisée depuis quinze ans. Seins petits ; bassin étroit du type masculin ; clitoris hypertrophique.

Ablation d'une tumeur ovarienne. Quatre mois après l'intervention, réapparition des règles disparues depuis vingt ans. Elles ont persisté régulières depuis lors.

On trouve dans l'ovaire quatre petites tumeurs jaunes, bien séparées du parenchyme ovarien.

Histologiquement : tumeur tubulaire et trabéculaire avec des cellules interstitielles.

*
**

MAC LESTER. — Femme de 32 ans. A remarqué depuis trois ans la présence d'une tumeur abdominale ; présente depuis lors une aménorrhée. Puis, croissance progressive des poils et de la barbe l'obligeant à se raser tous les jours. Amaigrissement de huit kilos.

A l'examen, seins atrophiés, saillie de la pomme d'Adam, clitoris long de trois centimètres.

Ablation d'une tumeur ovarienne de neuf cent trente grammes. Le vingt-neuvième jours après l'intervention, réapparition de la menstruation. Quatre mois après, les poils sont tombés, le clitoris est réduit au tiers de son volume, le pannicule adipeux a réapparu ; seul, le cartilage thyroïde reste proéminent.

Histologiquement : tumeur formée de cellules fusiformes

et de cellules interstitielles. Il y avait un kyste mucoïde adjacent à la tumeur.

*
**

SCHOCKAERT. — Femme de 26 ans, présentant depuis cinq ans une aménorrhée précédée par un espacement des règles. Hypertrichose considérable, amaigrissement et troubles psychiques dus au sentiment de sa disgrâce.

A l'examen, seins atrophiés, disparition du pannicule adipeux, hypertrophie musculaire et veineuse, voix grave, clitoris augmenté de volume.

La malade était soignée à l'androstine Cibat!!

SCHOCKAERT l'examine, ne trouve rien du côté des annexes et prescrit 10.000 U. I. de folliculine par semaine, sans aucun résultat.

Deux mois après, un examen sous anesthésie générale montre l'existence d'une tumeur ovarienne gauche que l'on enlève. Quinze jours après l'intervention, la malade ressent des picotements dans les mamelons, et les seins augmentent de volume. Quinze jours plus tard, apparition des règles normales.

Ultérieurement, amélioration de l'hirsutisme et augmentation de poids.

Histologiquement : tumeur présentant des tubes rappelant les tubes séminifères jeunes. Entre les tubes, cellules rappelant les cellules interstitielles.

*
**

FODERL. — Fille de 15 ans. Jamais réglée. Vient consulter pour des douleurs abdominales. Le toucher rectal montre une tumeur ovarienne que la malade refuse de se laisser enlever.

Deux ans plus tard, apparition d'une hypertrichose généralisée et augmentation de volume de l'abdomen.

L'examen montre une pilosité masculine, une pomme d'Adam saillante, un clitoris hyperplasique et un aspect acromégaloïde du nez.

Alation d'une tumeur de l'ovaire droit du volume d'une tête d'enfant. Vingt-quatre jours après l'intervention, menstruation normale.

Six mois après, tous les poils ont disparu, les seins se sont développés, la voix est redevenue féminine, la pomme d'Adam a disparu.

Deux ans plus tard, le clitoris a régressé et les formes du bassin sont devenues féminines.

Histologiquement : la tumeur avait l'aspect d'un sarcome

avec fort peu de mitoses. Par places, cordons épithéliaux de grandes cellules remplies de vacuoles.

*
**

HAFNER. — Femme de 32 ans. Présente depuis deux ans des signes de masculinisation. Aménorrhée, hypertrichose, voix basse, clitoris très hypertrophié, atrophie des seins, acné, larynx proéminent.

Ablation opératoire d'une tumeur ovarienne du volume d'un double poing.

Après l'intervention, disparition de tous les signes de masculinisation, sauf l'hypertrophie du clitoris. Avant l'ablation de la tumeur, on trouva 18 U. S. de folliculine dans l'urine de vingt-quatre heures.

Histologiquement : tumeur atypique avec des zones sarcomatoïdes et des zones trabéculaires, avec de nombreuses cellules interstitielles. Une partie de la tumeur est constituée par un kyste mucoïde.

*
**

HITZANIDES. — Femme de 19 ans. Aménorrhéique depuis deux ans. Voix grave, système pileux ayant pris un développement exubérant sur la face et sur le corps.

A l'examen, larynx masculin, musculature très développée. Clitoris hypertrophique avec gland et prépuce. La malade avoue qu'elle se sent attirée vers le sexe féminin.

Ablation d'une énorme tumeur de l'ovaire droit. Quatre mois après l'intervention, l'hypertrichose s'est atténuée, mais les règles n'ont pas réapparu. Deux mois plus tard, on sent que la tumeur était maligne ; on pratique de la radiothérapie pénétrante. Les signes de masculinisation rétrocedent, mais apparaissent des bouffées de chaleur et des troubles de ménopause.

Un an et demi après le traitement radiothérapique, réapparition des règles et croissance des seins. Trois ans après l'intervention, reféminisation complète et disparition de tous les troubles.

L'examen histologique pratiqué à Athènes a conclu à un carcino-sarcome.

L'examen fait à Paris par le professeur CHAMPY a abouti au diagnostic de sarcome globo-cellulaire. Les coupes nous ont été communiquées par le docteur DOUAY ; la tumeur a l'aspect général d'un sarcome, mais on trouve par places des travées et des fentes bordées par des cellules d'aspect nettement épithéliales.

**

SELLHEIM. — Femme de 49 ans. A l'âge de 43 ans, aménorrhée, puis masculinisation complète. On enlève par kystérectomie une tumeur ovarienne, du volume d'une châtaigne, dans l'ovaire gauche. Disparition de tous les signes de masculinisation.

Cette tumeur était constituée par des nappes de grandes cellules renfermant des vacuoles à contenu libidique peu marqué. Les pathologistes ne furent pas d'accord sur sa signification. BENECKE fait ressortir sa ressemblance frappante avec un corps jaune. SCHMINCKE trouve qu'elle rappelle certaine tumeur de la granulosa. SCHILLER, MATHIAS et BERBLINGER la considèrent comme un cortico-surrénalome.

**

SCHULZE-BINGEL. — Femme de 47 ans. Aménorrhéique depuis l'âge de 35 ans. En même temps, apparition d'une calvitie et d'une hypertrichose sur la face et sur le corps ; coloration cyanotique du visage, voix grave, hyperétythémie : 8.900.000.

On enlève une tumeur ovarienne. Disparition de la masculinisation et retour à la normale du nombre des globules rouges.

La tumeur ressemblait macroscopiquement, à la taille près, à un corps jaune normal. Le protoplasme était rempli de vacuoles éosinophiles. SCHULZE pensa d'abord à un cortico-surrénalome. Puis ultérieurement, les deux auteurs émisent l'hypothèse de l'existence d'une tumeur lutéinique.

**

COSACESCO, DRAGANESCO, GEORGESCO, DINISCHIOTU. — Femme de 34 ans. Aménorrhéique depuis huit ans. Il y a six ans, apparition d'une hypertrichose, d'abord faciale, puis généralisée ; calvitie, trouble de la libido, clitoris volumineux.

Ablation d'une tumeur ovarienne. Trente-deux jours après l'opération, menstruation normale. Disparition progressive de la masculinisation.

Deux ans et demi après, la malade est en excellent état et normale à tous points de vue.

Histologiquement : tumeur formée de grandes cellules spongiocytaires réparties en cordons et remplies de graisse. MASSON en fait une tumeur lutéinique provenant plutôt des éléments thécaux du corps jaune. Il soulève aussi la possi-

bilité de son développement à partir de cellules sympathicotropes du hile ovarien.

*
**

J. NOVAK et WALLIS. — Femme de 32 ans. Aménorrhéique depuis deux ans. Quelques mois après la cessation des règles, apparition d'une hypertrichose, modification de la musculature et des veines ; disparition du pannicule adipeux et atrophie des seins, acné facial ; hypertrophie du larynx et du clitoris. Dans le sang, 6.000.000 de globules rouges et glycémie : 1 gr. 50. Dans l'urine, on ne pouvait mettre en évidence ni folliculine, ni prolane.

Ablation opératoire d'une tumeur de l'ovaire gauche du volume du poing. Cinq jours après l'opération, on trouvait dans l'urine 200 U. S. de folliculine. Vingt-huit jours après l'intervention, menstruation normale.

Ultérieurement, disparition progressive des signes de masculinisation, diminution des globules rouges qui tombent à 4.500.000 et glycémie à 1 gramme

Deux ans après, la malade est en bonne santé et a récupéré complètement ses caractères féminins.

La tumeur était formée de grandes cellules polygonales à noyaux vésiculeux. Le protoplasme est rempli de graisse biréfringente et le parenchyme tumoral est formé de septa vasculaires portant des vaisseaux.

Le contenu lipidique est beaucoup plus important que celui du corps jaune. Un extrait alcoolique et un extrait par le toluène de la tumeur se montrèrent sans action sur la crête de chapon, de même l'implantation de fragments tumoraux à des cobayes femelles castrées de trois semaines.

III. — Étude clinique

1^o Étiologie.

a) *Fréquence.* — Le total des observations n'est certes pas élevé. Trente et un cas indiscutables, ce n'est pas considérable. Mais la majorité de ces cas a été publiée pendant une période relativement courte, et leur intérêt ne réside évidemment pas dans leur fréquence, mais dans les problèmes anatomo-physiologiques qu'ils posent.

b) *L'âge des malades.* — Les tumeurs masculinisantes se voient à peu près uniquement chez des femmes en état d'activité sexuelle.

Le tableau suivant en fait foi :

de 0 à 15 ans :	0 cas ;
de 15 à 20 ans :	11 cas ;
de 21 à 30 ans :	9 cas ;
de 31 à 40 ans :	8 cas ;
de 41 à 50 ans :	3 cas ;
au-dessus de 50 ans :	0 cas.

On voit que ce sont surtout les jeunes filles et les jeunes femmes qui sont atteintes, les deux tiers des cas ont été observés avant 30 ans. Par contre, on n'en a jamais rencontré chez la fillette impubère. Chez la femme ménopausée depuis longtemps, aucun cas absolument certain n'a été observé.

2^o Symptomatologie.

Le syndrome clinique accompagnant l'évolution de ces néoplasmes virilisants et signalant leur existence est des plus frappants.

Il se traduit d'abord par une *déféménisation*, une perte des caractères sexuels secondaires féminins. Chez une femme ne présentant aucune anomalie des organes génitaux, normalement réglée auparavant, ayant parfois conduit à terme plusieurs grossesses, le cycle menstruel s'arrête. Parfois, cette *aménorrhée* est précédée de quelques irrégularités menstruelles. Parfois même, lorsque la malade était très jeune, elle n'avait jamais été réglée (PHELAN, FÖDERL).

Les seins s'atrophient, le pannicule adipeux sous-cutané diminue de volume, et les muscles saillent sous la peau. L'amaigrissement est parfois considérable, dépassant 10 kilos en quelques mois. L'examen gynécologique montre généralement un utérus très petit, de dimensions infantiles.

Parallèlement à cette déféménisation, apparaissent des *signes de masculinisation*.

L'*hirsutisme* est généralement le symptôme qui frappe le plus les malades. Il débute généralement sur l'abdomen et la poitrine. Puis, il atteint la face où les poils prennent une topographie nettement masculine, obligeant les patientes à se raser quotidiennement. Parfois apparaît, assez rarement d'ailleurs, une alopécie frontale. Les membres paraissent atteints, plus tard, par l'hypertrichose.

En même temps, les muscles deviennent saillants, et les veines des membres très apparentes. Les traits du visage apparaissent plus rudes. La peau est sèche et rugueuse, présentant souvent de l'acné. Chez les sujets jeunes, le bassin ne se développe pas, et l'habitus masculin paraît ainsi des plus frappants.

La voix devient grave, et cette transformation vocale

est souvent précédée d'une mue analogue à celle de la puberté masculine. Le cartilage thyroïdien s'hypertrophie et saille sous la peau du cou en une véritable pomme d'Adam. L'examen laryngoscopique montre le caractère masculin des cordes vocales et de l'épiglotte (BLAIR-BELL, WAGNER, J. NOVAK et WALLIS).

Le clitoris augmente de volume, il peut atteindre jusqu'à 5 centimètres de long, présenter un véritable gland et un repli préputial, et rappeler, par sa forme, celle d'un pénis d'enfant.

Le psychisme se modifie. La libido est souvent conservée, mais plusieurs observations signalent l'indifférence sexuelle (PHELAN, H. O. NEUMANN), et même l'attirance pour le sexe féminin (HITZANIDES). On note fréquemment une transformation du caractère et de l'affectivité. Telle malade devient brusque, autoritaire, telle autre se complait à des travaux de force, ordinairement réservés aux hommes. Le sentiment de la disgrâce dont ces femmes sont affligées aboutit parfois à une dépression à type mélancolique (H. O. NEUMANN), ou même à des troubles psychiques (SCHOCKAERT).

De tous ces symptômes de masculinisation, le plus caractéristique, le plus objectif, est l'hypertrophie clitoridienne. Nous verrons qu'on peut le reproduire artificiellement chez l'animal. L'examen devra toujours s'efforcer de le mettre en évidence.

Un tel cortège symptomatique ne va point sans inquiéter les malades qui le présentent, et elles sont généralement assez vite l'objet d'un examen médical. Les premiers auteurs qui observèrent ces néoplasmes furent assez surpris de trouver une tumeur de l'ovaire, alors qu'ils pensaient découvrir un cortico-surrénalome. Les rapports de cause à effet entre la masculinisation et la tumeur ovarienne n'apparurent pas toujours de façon évidente, puisque certaines malades subirent même, malgré la constatation de l'existence du néoplasme ovarien, une exploration lombaire destinée à vérifier leurs surrénales.

L'examen de ces malades met en évidence les symptômes que nous venons de décrire, et le toucher vaginal

permet de découvrir, à côté d'un petit utérus, une tumeur de dimensions variables. La mise en évidence de cette tumeur est parfois difficile, et une première investigation peut rester sans résultats. Les signes cliniques peuvent être déjà des plus nets, avant que la tumeur soit accessible à l'examen. Néanmoins, l'existence du syndrome fonctionnel doit faire multiplier les examens dans le temps. On peut même pratiquer une anesthésie générale, qui permit à SCHOECAERT de trouver une tumeur de petit volume. La laparotomie exploratrice est parfois nécessaire pour découvrir le néoplasme (LUZUY).

Il est rare que ces incertitudes persistent longtemps, il est plus rare encore de les rencontrer. Dans la majorité des cas, l'examen révèle facilement une tumeur, la malade l'a souvent déjà remarquée, parfois même, la coexistence de l'aménorrhée lui fait croire à la présence d'une grossesse.

La présence d'un syndrome de masculinisation associé à une tumeur ovarienne impose la laparotomie et l'ablation du néoplasme.

Il faut d'ailleurs reconnaître que ce syndrome de masculinisation n'est pas pathognomonique, et ne constitue pas le privilège exclusif des arrhénoblastomes.

On ne le confondra pas avec la simple hypertrichose faciale ou corporelle fréquemment rencontrée en l'absence de tout autre symptôme anormal dans certaines races, au cours de la grossesse et chez les femmes ménopausées. Ce développement viril des poils, que l'on considère comme « essentiel » parce que l'on ignore ses causes, ne s'accompagne pas de modifications de la voix, du clitoris et du cycle menstruel.

Par contre, il nous semble impossible de distinguer le syndrome de masculinisation dû à une tumeur ovarienne de celui que peuvent déterminer les tumeurs et les hyperplasies du cortex surrénal et les adénomes basophiles de l'hypophyse. Le mécanisme de la masculinisation dans ces deux dernières affections semble d'ailleurs ressortir à un processus identique, l'hyperfonctionnement de la surrénale ; mais dans un cas, cet hyperfonctionnement est dû

à une tumeur de la glande elle-même ; dans l'autre cas, il est consécutif à une hypersécrétion d'hormone corticotrope par la tumeur hypophysaire.

On a donné des caractères distinctifs ; aucun ne nous semble vraiment démonstratif.

Aussi, en présence de cet ensemble symptomatique, faut-il rechercher tout d'abord une tumeur ovarienne. Dans la grande majorité des cas, lorsque la tumeur existe, elle est accessible à l'examen clinique. Dans quelques cas, dans notre observation entre autres, il fallut une laparotomie exploratrice pour trouver le néoplasme.

Ce n'est qu'en l'absence de tumeur ovarienne que l'on recherchera une néoplasie surrénale, rarement accessible d'ailleurs à la seule palpation. Il faudra s'aider pour la trouver de l'examen radiologique après injection d'air dans l'espace péri-dural, et si les images ne sont pas convaincantes, il ne faudra pas hésiter à pratiquer une lombotomie exploratrice, au besoin bilatérale.

Le diagnostic d'adénome basophile de l'hypophyse, ou syndrome de CUSHING, ne peut être qu'un diagnostic d'élimination. La plupart des cas publiés ne s'accompagnaient d'aucun signe de tumeur cérébrale, et la radiographie du crâne ne montrait pas d'élargissement de la selle turcique. Ce fut, en général, le contrôle nécropsique qui permit le diagnostic, voire même les coupes sériées de l'hypophyse. Il faut d'ailleurs reconnaître que cette affection est encore plus rare que les tumeurs masculinisantes de l'ovaire et de la surrénale.

3° — Évolution.

a) *Evolution pré-opératoire.* — L'apparition dans le temps des divers éléments du syndrome de masculinisation est des plus variables. Généralement, ce sont les troubles menstruels et l'aménorrhée qui apparaissent les premiers. La malade de MOOTS présenta des irrégularités menstruelles pendant trois ans, puis une aménorrhée de quatre ans avant d'être opérée. La malade de PUELAN, qui

avait 20 ans, n'avait jamais été réglée. Réglée à 13 ans, la malade de TAYLOR, KROCK et WOLFERMAN présentait des menstruations régulières pendant un an, puis, quatre ans d'aménorrhée. Parfois, c'est l'hypertrichose qui débute. Ainsi, la négresse de BALDWIN et GAFFORD présentait, depuis sept ans, un virilisme pileux, qui précéda de six ans l'apparition de l'aménorrhée.

L'évolution pré-opératoire peut être encore plus longue. Chez la malade de GNASSI, l'aménorrhée durait depuis vingt ans, la voix grave et l'hypertrichose depuis quinze ans.

D'ailleurs, l'existence de la tumeur peut être connue avant que les signes de virilisme se soient manifestés. Ainsi, chez la malade de FÖDERL, qui avait 15 ans et n'avait jamais été réglée, l'examen montra une tumeur ovarienne que la malade refusa de se laisser enlever. Les signes de masculinisation n'apparurent que deux ans plus tard.

Dans l'ensemble, l'évolution est généralement plus rapide, et c'est un an en moyenne après l'apparition des premiers symptômes que les malades sont opérées.

b) *Evolution post-opératoire.* — La disparition des signes de masculinisation et la reféménisation progressive après l'intervention sont extrêmement frappantes. C'est la preuve indiscutable que la tumeur était bien la cause de tous les troubles constatés.

Le signe le plus précoce est généralement la *réapparition de la menstruation*. Dans la majorité des cas, quatre semaines, jour pour jour, après l'ablation isolée de la tumeur, apparaît un écoulement sanguin, puis, par la suite, le cycle menstruel se poursuit normal et régulier. Parfois, la menstruation est plus longue à reparaitre. Ainsi, chez la malade de GNASSI, qui était aménorrhéique depuis vingt ans, les règles firent leur apparition quatre mois après l'ablation de la tumeur.

Puis, les seins reprennent un volume normal, le pannicule adipeux reparait et les formes redeviennent féminines.

L'hypertrichose disparaît, en général, plus tardivement,

et les poils tombent généralement dans l'ordre inverse de leur apparition. La barbe et la moustache peuvent persister assez longtemps et obliger les malades à se raser encore pendant plusieurs mois après l'intervention.

Les modifications de la voix régressent d'une façon inconstante ; souvent, l'hypertrophie du cartilage thyroïde et l'aspect masculin des cordes vocales persistent d'une façon définitive. Il existe néanmoins des cas nombreux où la voix redevient normale après avoir subi une nouvelle mue.

L'hypertrophie clitoridienne régresse, elle aussi, de façon inconstante.

Les modifications des caractères sexuels secondaires sont donc sans aucun doute la conséquence de l'évolution tumorale. Elles apparaissent avec le néoplasme et disparaissent avec lui.

c) *Evolution à distance.* — Nous disposons de peu d'observations pour juger l'évolution lointaine des tumeurs masculinisantes. Le critérium évolutif nécessaire pour juger de la nature maligne ou bénigne d'une espèce tumorale donnée nous fait défaut dans la majorité des cas.

Dans la plupart des cas, l'évolution post-opératoire ne fut pas suivie au delà de quelques mois, au cours desquels la masculinisation disparut.

Quatre tumeurs se comportèrent certainement comme des néoplasies malignes. Dans le cas de NOVAK et LONG, la malade sortit de l'hôpital six mois après la première intervention avec des récidives étendues à toute la cavité abdominale.

Chez la malade de TAYLOR, quinze mois après l'ablation de la tumeur, se développèrent des métastases épiploïques. La malade de KLEINHANS présenta, un an et demi après la première intervention, des nouveaux signes de masculinisation. L'envahissement péritonéal progressa rapidement et aboutit à la mort. Dans le cas de VON SZATHMARY, c'est aussi un an et demi après l'extirpation du néoplasme que l'on vit reparaitre l'inversion des caractères sexuels. On enleva chirurgicalement une récidive, mais la généralisation se fit malgré cette nouvelle intervention, et la malade mourut deux ans plus tard.

Il n'y avait pas de récidives au bout de deux ans dans les cas de MOOTS, FÖDERL, BALDWIN et GAFFORD, COSACESCO, NOVAK et WALLIS, STRASSMANN, LUZUY.

La malade d'HITZANIDES fut revue en parfaite santé trois ans après la première intervention. Dans le cas de SEDLACEK, la malade restait guérie au bout de six ans et avait, dans l'intervalle, mené une grossesse à terme.

Il est évident que ces documents sont bien peu nombreux pour que l'on puisse juger de la malignité de ces néoplasmes. On les considère comme généralement bénins. Nous nous contenterons de remarquer qu'en dehors des cas qui étaient certainement malins, une seule malade sur vingt-sept fut revue sans récidives après plus de cinq ans. C'est bien peu pour nous faire une opinion. Seul, l'avenir permettra, par l'étude de cas plus longuement étudiés, de trancher cette question.

On ne peut, de ces données insuffisantes, tirer aucun enseignement thérapeutique.

Dans la très grande majorité des situations opératoires, l'ovariotomie a été pratiquée. Elle est logiquement suffisante, et l'hystérectomie ne paraît nécessaire que lorsqu'elle facilite techniquement l'ablation de la tumeur. Elle a été très rarement pratiquée, car les néoplasmes se sont presque toujours présentés à l'opération comme des tumeurs parfaitement libres et non adhérentes aux organes voisins.

La radiothérapie ne paraît avoir été employée que dans l'observation de VON ZATHMARY, où elle s'avéra impuissante à faire fondre les métastases. Nous ignorons en réalité complètement quelle est la radio-sensibilité de ces néoplasmes.

IV. — Étude anatomique des tumeurs musculinisantes de l'ovaire

1° Aspect macroscopique.

Ces tumeurs sont parfois de dimensions fort restreintes, du volume d'une prune (NEUMANN) ou d'une châtaigne (SELLHEIM). Dans le cas de GNASSI, il y avait plusieurs petites tumeurs du volume d'un pois, éparses dans le parenchyme d'un ovaire légèrement augmenté de volume. On conçoit alors qu'elles puissent échapper à l'examen clinique le mieux conduit. Généralement, leur volume est plus considérable, atteignant la taille d'un poing ou d'une tête d'enfant. Il est rare de rencontrer des tumeurs géantes, comme celle de TAYLOR, qui comblait l'abdomen, du pubis à l'appendice xyphoïde, ou celle de BALDWIN et GAFFORD, qui avait 35 centimètres de diamètre.

Dans la très grande majorité des cas, les néoplasmes se présentaient à l'intervention comme des tumeurs bénignes : libres, bien encapsulées, sans adhérences aux viscères périphériques. Le péritoine contenait parfois un peu d'ascite. Ce n'est que dans le cas de KLEINHANS que l'opérateur trouva un envahissement avancé des organes voisins.

Ces tumeurs sont parfois solides, présentant sur la coupe un parenchyme rosé avec de très nombreuses taches jaune d'or et quelques nappes violet foncé signalant la présence d'un infractus. Le plus souvent, on trouve des zones kystiques et des parties solides. Ces régions kystiques, d'étendue variable, ont tantôt l'aspect de faux

kystes, sans parois nettes, à contenu hémorragique, tantôt l'allure d'un kyste mucoïde, avec de nombreuses logettes remplies d'une substance visqueuse grisâtre. Il est rare que la majorité de la tumeur soit kystique avec un simple nodule solide qu'il faut savoir trouver sur la pièce.

Tous ces aspects n'ont absolument rien de caractéristique.

2^o Aspect histologique.

R. MEYER a montré, par une étude morphologique très attentive des préparations de divers auteurs, qu'il fallait diviser en deux groupes différents, d'importance très inégale, les arrhénoblastomes ovariens.

Le premier groupe, renfermant les cas les plus nombreux, semble représenter une tumeur mâle, testiculaire, de l'ovaire, et R. MEYER lui a assigné comme forme typique l'adénome tubulaire de PICK.

Le deuxième groupe, qui se réduit à quatre observations, est constitué par des tumeurs à grandes cellules lipidiques, dont l'architecture est celle d'une glande à sécrétion interne.

A. — LE PREMIER GROUPE a été divisé par R. MEYER en trois variétés histologiques.

La première est entièrement formée de tubules et d'un aspect très uniforme et très homogène, c'est « l'adénome tubulaire ». La deuxième variété ou groupe intermédiaire (MITTELGRUPPE) présente des zones tubulaires et des régions atypiques. La troisième variété est complètement atypique et l'examen le plus attentif ne permet pas d'y retrouver de formations tubulaires.

1^o *L'adénome tubulaire testiculaire de l'ovaire*. — Cette variété tumorale a été décrite par PICK en 1905. Il existe cinq observations (BLAIR-BELL, H. O. NEUMANN, PHELAN, BERNER, GNASSI) où cette tumeur s'accompagnait de masculinisation.

Sur les préparations, l'adénome tubulaire apparaît formé de lobules séparés par du tissu conjonctif lâche.

Ces lobules se montrent d'une régularité et d'une homogénéité structurales vraiment surprenantes. On y voit de nombreux tubules formés par un rang de cellules cubiques et cylindriques à noyau basal et à protoplasma homogène reposant sur une vitrée conjonctive très mince. La lumière des tubes est généralement vide. La paroi ne présente généralement qu'une seule assise cellulaire, rarement plusieurs. Les limites cellulaires sont peu nettes entre ces cellules, elles sont très bien marquées vers la lumière du tube. Quelques tubes sont distendus en microkystes. A côté des tubules, on rencontre des amas épithéliaux pleins, arrondis ou ovoïdes, formés par des cellules à petits noyaux et à protoplasme d'aspect syncytial.

On trouve toutes les transitions entre les amas pleins et les tubules. Il est fréquent de rencontrer des ébauches de fentes et de lumières dans des îlots pleins. Il semble que ces amas épithéliaux constituent la forme primitive à partir de laquelle se différencient les tubes.

Tous ces éléments cellulaires sont d'une grande régularité dans leur forme et dans leurs affinités chromatiques. On ne trouve généralement pas d'inclusions mucicarminophiles dans le protoplasme et, sur les coupes à la congélation, les graisses y sont très rares ou absentes. Les images de mitoses sont exceptionnelles. Les tubules et les amas épithéliaux sont plongés dans un stroma fin et délié, renfermant peu de collagène et très bien vascularisé.

On trouve généralement entre les tubes de grandes cellules arrondies à protoplasme vésiculeux, riche en graisses biréfringentes. Les planches en couleur des mémoires de NEUMANN et de BERNER les représentent fort bien. On n'y rencontre pas de cristalloïdes et pas de pigments. Mais, à ces détails cytologiques près, la morphologie de ces éléments est absolument celle des cellules de Leydig du testicule.

PICK a rapproché ces aspects histologiques, non point du testicule normal, mais des adénomes testiculaires que l'on voit dans les testicules cryptorchides et bien décrits

en France par CHEVASSU et LEGENE. Ces tubules rappellent les tubes séminifères fœtaux, et la présence de cellules interstitielles vient encore accentuer la ressemblance avec la glande sexuelle mâle.

2° *Le groupe intermédiaire* (MITTELGRUPPE). — Dans cette variété, à laquelle ressortissent probablement une douzaine de cas, on trouve, à côté de zones tout à fait typiques et analogues à l'adénome tubulaire, des images complètement atypiques où rien ne vient rappeler la tumeur de PICK. Seule l'existence de formes de transition permet de passer des unes aux autres.

3° *Les tumeurs atypiques*. — On trouve dans ces néoplasmes atypiques des images fort différentes.

La plus fréquente est la structure *trabéculaire*. Dans un stroma conjonctif assez lâche, parfois au contraire épais et hyalinisé, on trouve des travées irrégulières de petites cellules à protoplasme basophile. Ces trabécules sont parfois monocellulaires, parfois plus épaisses. Les cellules peuvent se disposer en nappes séparées par des bandes conjonctives hyalinisées, et rappelant le cylindrome. Ailleurs, les amas épithéliaux sont séparés par du tissu conjonctif très fin et se ramifient de façon assez régulière, rappelant les cordons sexuels de la glande génitale embryonnaire. En un autre endroit, les travées sont anastomosées de façon compliquée, rappelant des « guirlandes », des « chenilles » (RAUPENARTIG). Parfois, dans ces traînées épithéliales, on peut voir des ébauches de cavités se former. Dans quelques cas, ces cavités prennent un certain volume, rappelant les zones folliculoïdes des tumeurs de la granulosa.

Souvent, l'aspect est encore plus atypique, « *sarcomatoïde* », il devient très difficile de distinguer les cellules du stroma des cellules épithéliales. Il faut toutefois remarquer que dans ces tumeurs dont l'architecture est si atypique, les éléments cellulaires, au contraire, restent relativement très réguliers. Les noyaux géants, les mitoses sont peu nombreuses, et cette régularité cellulaire n'est pas suggestive d'un très haut degré de malignité.

De nombreuses observations signalent la présence dans le stroma de grandes cellules remplies de graisses analogues aux cellules interstitielles du testicule. Tel le cas de SEDLIS dont l'aspect histologique rappelle beaucoup celui de la tumeur dont nous relatons l'observation dans ce travail. HAFNER en a donné des images excellentes. Sont-elles constantes ? L'existence du syndrome de masculinisation le laisse supposer, en se référant à l'histo-physiologie du testicule normal. Il semble bien que malgré l'absence de cristaux et de pigment, il faille les considérer comme des cellules de Leydig. D'ailleurs, les inclusions manquent dans les cellules jeunes et actives.

L'étude de notre cas nous a montré l'évolution progressive de ces cellules à partir d'éléments d'aspect histocytaire. Il y a là un processus analogue à celui que VARANGOT a décrit dans les tumeurs de la granulosa sous le nom de « réaction thécale du stroma ». Il semble que le processus épithéliomateux conduise à la différenciation dans le stroma tumoral de ces éléments sans qu'il participe activement à la croissance de la tumeur. D'ailleurs, la régularité de ces cellules, l'absence de mitoses à leur niveau, la richesse de leurs inclusions lipidiques plaident en faveur de ce processus.

Dans ces tumeurs très atypiques, aucun aspect n'est vraiment caractéristique, surtout lorsque les cellules interstitielles sont peu nombreuses. On retrouve en particulier des aspects très analogues à ceux que l'on peut rencontrer dans les tumeurs de la granulosa. BENECKE a insisté sur l'impossibilité qu'il pouvait y avoir à différencier ces deux variétés néoplasiques par les seules ressources de l'histologie. Les distinctions morphologiques que SCHILLER a voulu établir paraissent trop subtiles pour pouvoir être retenues. En fait, dans ces cas douteux, c'est la clinique qui permet de faire la distinction. Dans les tumeurs de la granulosa, on rencontre un syndrome d'hyperfolliculinisme, dans les arrhénoblastomes, une masculinisation.

Sans la clinique, qui nous apporte la preuve et le sens

de l'activité fonctionnelle de la tumeur, l'histologie réduite à ses seules ressources ne peut trancher le diagnostic.

B. — LE DEUXIÈME GROUPE de tumeurs masculinisantes de l'ovaire est réduit à quatre observations indiscutables. Ce sont les cas de SCHULZE-BINGEL, SELLHEIM, COSACESCO, DRAGANESCO, GEORGESCO et DINISCHIOTU, NOVAK et WALLIS.

Ces quatre tumeurs, toutes accompagnées d'un syndrome de masculinisation extrêmement net, étaient constituées par de grandes cellules polygonales, réparties en nappes, séparées les unes des autres par des septa conjonctivo-vasculaires. L'architecture et les connexions vasculaires de ces éléments étaient celles d'une glande endocrine et rappelaient l'aspect d'un corps jaune adulte. Sur les coupes, à la congélation, on pouvait colorer d'abondantes enclaves cellulaires soudanophiles. De nombreux auteurs ont étudié ces tumeurs, et les interprétations ont varié considérablement. COSACESCO et ses collaborateurs considèrent leur néoplasme comme une tumeur lutéinique. Le professeur MASSON, à qui VARANGOT a montré les préparations, se range à cette opinion, tout en soulevant la possibilité de son point de départ à partir des cellules sympathicotropes du hile ovarien, décrites par BERGER et par KOHN.

SCHULZE et BINGEL, après avoir considéré, comme un cortico-surrénalome, la tumeur qu'ils extirpèrent, l'interprétèrent, en dernier ressort, comme une néoplasie lutéinique.

SCHILLER pense qu'il s'agit dans ces quatre observations de cortico-surrénalomes aberrants.

En réalité, les discussions morphologiques paraissent bien impuissantes à résoudre le problème de l'origine de ces tumeurs. Trois hypothèses ont été soulevées : lutéinome, cortico-surrénalome ectopique, tumeur des cellules sympathicotropes.

V. — Physio-pathologie de la masculinisation

Les travaux physiologiques modernes qui ont eu leur point de départ dans la découverte de l'hormone mâle ou androstérone (BUTENAND 1931), puis dans son isolement chimique (LAQUEUR 1935), et sa synthèse (RUZICKA 1935), ont permis de faire la démonstration physiologique du mécanisme de la masculinisation.

Ce mécanisme, soupçonné par R. MEYER, est dû à une activité endocrinienne de la tumeur.

Lorsque la testostérone de synthèse fut identifiée à l'hormone testiculaire, un grand nombre de travaux furent effectués sur l'action de cette substance et de ses esters acétique et propionique sur le tractus génital des femelles castrées ou possédant leurs ovaires.

VARANGOT a repris ces expériences sur dix-huit rates femelles adultes, dont douze étaient intactes et six castrées depuis plus de six mois. Elles reçurent des doses totales de propionate de testostérone, variant entre 45 et 60 milligrammes, à raison de 1 milligramme par jour.

VARANGOT a classé l'ensemble de ces expériences en deux groupes.

1^o Expériences sur les rats et souris.

Sur le vagin, la testostérone détermine une suspension du cycle oestral. Aucune femelle castrée ne présente d'œs-

trus. Chez les femelles non castrées, les cellules kératinisées n'apparaissent pas (COTTE et NOEL 1935 ; COURRIER et COHEN-SOLAL 1936 ; KORENCHEVSKY et DENNISON 1936 ; MAC EWEN, SELYE et COLLIP 1936 ; VARANGOT 1939).

Sur l'utérus, la testostérone semblé avoir une action analogue à celle de la lutéine : hypertrophie utérine, prolifération progestative de l'endomètre et à forte dose véritable hyperplasie myo-endométriale. Mais cette action sur l'utérus est particulière aux rongeurs et ne se retrouve pas chez la femme et les singes anthropoïdes.

Sur l'ovaire, la lutéinisation est stimulée et le rythme normal de la croissance folliculaire est supprimé.

Sur le clitoris, les *glandes préputiales* et les *glandes périurétrales*, la testostérone détermine une hyperhémie et une augmentation considérable.

Sur l'hypophyse enfin, l'hormone mâle semble agir en freinant la mise en liberté d'hormone folliculo-stimulante. HERTZ et MEYER (1937) ont montré que si l'on met en parabiose une rate adulte castrée avec une rate femelle impubère, il se produit une augmentation considérable du volume des ovaires de celle-ci. Mais si on injecte de la testostérone au partenaire castré, l'hypertrophie ovarienne de l'autre animal est arrêtée.

L'hormone mâle a donc freiné la mise en liberté de gonado-stimulines hypophysaires.

Mais la testostérone n'empêche pas l'élaboration de l'hormone ; celle-ci est emmagasinée par l'hypophyse. En effet, l'implantation d'hypophyse de rates castrées et traitées par la testostérone à des souris impubères détermine bien un développement folliculaire massif.

2° Expériences sur la femme et les singes anthropoïdes.

SHORR, PAPANICOLAOU et STIMMEL injectèrent en trente jours 775 milligrammes d'hormone mâle, et trouvèrent des frottis vaginaux d'aspect ménopausique. LÆSER (1938), a trouvé que 500 milligrammes d'hormone injectés au

cours d'un cycle inhibe la menstruation et détermine un aspect atrophique de l'endomètre.

Foss constate chez des femmes ayant reçu des doses considérables de propionate de testostérone, une hypertrophie du clitoris, un abaissement de la voix et une hyperémie vulvaire.

On a donc pu reproduire chez la femme l'arrêt de la menstruation, l'hypertrophie du clitoris et l'abaissement de la voix. Seule, l'hypertrichose n'a pas été obtenue, mais il faut reconnaître que les expériences n'ont pas été, à juste titre, poursuivies bien longtemps et à de hautes doses.

*
**

Ces résultats de l'endocrinologie expérimentale étant connus, comment peut-on concevoir le mécanisme de la masculinisation ?

La tumeur a commencé à se développer sous l'influence de causes qui nous échappent, comme nous échappent encore les causes efficientes des mécanismes de cancérisation.

Au sein du parenchyme néoplasique se différencient des cellules interstitielles, et ces éléments endocriniens vont recevoir l'influence des gonado-stimulines hypophysaires qui n'ont pas de spécificité sexuelle.

L'action de ces hormones hypophysaires sur les cellules interstitielles néoformées va provoquer l'élaboration et le passage dans le sang non plus d'une hormone femelle, mais d'une hormone mâle.

Or, à mesure que la tumeur grossit, elle lance dans la circulation des quantités d'hormones mâles de plus en plus importantes, et cette substance exerce bientôt sur l'hypophyse un effet dépressur, lequel modifie le régime de passage dans le sang de la gonado-stimuline.

Ainsi, au lieu de suivre le rythme discontinu de la glande pituitaire féminine, l'hypophyse de la malade qui porte un arrhénoblastome met en liberté de façon permanente de petites quantités d'hormones gonadotropes, quantités insuffisantes pour amener à maturité un folli-

cule ovarien, comme chez la femme normale, mais suffisantes pour stimuler la glande mâle. L'hypophyse s'est masculinisée.

Un pareil mécanisme explique pourquoi l'autre ovaire, l'*ovaire sain*, reste silencieux et se montre atrophié au cours des interventions. *C'est que cet ovaire sain était au repos*. Cette conception est confirmée par les suites opératoires : après ablation de la tumeur, l'ovaire restant retrouve ses fonctions, un follicule se développe et la menstruation se rétablit.

Il est donc permis de dire que l'hormone mâle, sécrétée par la tumeur, met l'ovaire sain au repos, supprime les sources de la folliculine et interrompt le cycle génital. Elle agit alors sur les récepteurs féminins, qui sont sensibles à son action, le clitoris, le larynx, le système pileux.

Ces effets se poursuivent tant que l'hormone est sécrétée par la tumeur et ne disparaissent qu'avec son ablation.

Ces hypothèses ne peuvent évidemment être émises qu'en comparant le syndrome clinique avec les résultats de l'expérimentation animale. On a bien essayé d'étudier directement les éliminations urinaires d'hormones sexuelles chez les malades porteuses d'un arrhenoblastome. Mais VARANGOT nous semble fort justement remarquer que les documents sont peu nombreux et guère démonstratifs. Cette preuve supplémentaire ne paraît d'ailleurs nullement nécessaire.

*
**

Il reste un dernier point obscur quant à l'interprétation physio-pathologique, c'est celui de l'origine et du mécanisme de masculinisation du deuxième groupe de ces tumeurs ovariennes. Nous voulons parler des quatre observations (SELLHEIM, SCHULZE-BINGEL, COSACESCO, NOVAK et WOLLIS) de tumeurs à grandes cellules, à protoplasme riche en graisse, dont l'architecture est celle d'une glande à sécrétion interne.

Trois origines ont été envisagées et nous ne ferons que les indiquer, car aucune conclusion n'est possible dans

l'état actuel de nos connaissances. COSACESCO croit que ces néoplasmes sont des tumeurs lutéiniques. MASSON se range à cette opinion, tout en envisageant la possibilité de leur départ à partir des cellules sympathicotropes du hile ovarien. D'autres auteurs, SHILLER en particulier, pensent qu'il s'agit de cortico-surrénalomes ectopiques.

VI. — Histogénèse des tumeurs masculinisantes

Les hypothèses histogénétiques ont été développées dans la plupart des mémoires avec une générosité d'expression et même d'imagination véritablement débordante.

Il est certain que la constatation au sein de l'ovaire de tumeurs à structure testiculaire ne laisse point que d'être étonnante. On en a cherché immédiatement une explication avant de les connaître bien du point de vue morphologique.

HALBAN avait facilité la solution du problème en niant la spécificité histologique des tumeurs masculinisantes. Mais la théorie de cet auteur n'a pas résisté à une meilleure connaissance des faits.

La question histogénétique se pose différemment pour les tumeurs à grandes cellules du type SCHULZE-BINGEL et pour les tumeurs dérivées, ou plus exactement rattachées à l'adénome testiculaire de PICK.

Nous avons vu que, pour le premier groupe, l'origine cortico-surrénalienne pouvait être défendue, mais que le rôle des cellules sympathicotropes restait encore à discuter.

Pour expliquer la genèse des tumeurs testiculaires, plusieurs hypothèses ont été émises ; nous allons les passer en revue.

I. — PICK considéra l'adénome tubulaire testiculaire de l'ovaire comme une tumeur dérivée d'un ovotestis. H. O. NEUMANN le suivit, mais d'une façon plus réservée, se croyant toutefois autorisé à le faire par la présence de cellules de LEYDIG. R. MEYER a fait à cette thèse plusieurs objections. Il ne la révoque pas en doute à priori, mais il fait remarquer que jusqu'ici les ovotestis que l'on a observés s'accompagnaient d'une intersexualité congénitale qui manqua toujours chez les femmes ayant présenté un arrhénoblastome. D'après cet auteur, l'origine d'un adénome tubulaire aux dépens d'un ovo testis pourrait être considérée comme certaine, si l'on trouvait dans la tumeur des canaux séminifères intacts. L'expérience prouve qu'on n'en rencontre pas. Cette thèse paraît avoir été abandonnée dans les mémoires récents.

II. — R. MEYER a émis une autre hypothèse. « Dans toute glande sexuelle embryonnaire devant se transformer en ovaire, il existe au niveau du hile des amas de cellules qui restent pendant quelque temps à un stade indifférencié. Ce blastème, dans les conditions normales, produit ultérieurement le rete ovarii et quelques cordons médullaires ou tubules qui sont homologues du rete testis et des tubes efférents du testicule du mâle... Le rete ovarii et les tubes médullaires qui n'exercent aucune action fonctionnelle sur les glandes sexuelles femelles prouvent que l'ébauche des gonades est normalement bisexuelle. Si ces structures persistent à l'état isolé, dans un état indifférencié et commencent à proliférer plus ou moins tard pour des raisons inconnues, elles peuvent déterminer un développement vers la masculinité et changer les caractères sexuels secondaires en créant une stimulation bisexuelle comme un ovo testis. »

Cette conception est intéressante. Tous les auteurs semblent admettre la nature initialement bisexuelle de l'ovaire. Qu'ils fassent provenir les cordons médullaires de la première poussée de l'épithélium germinatif (KÖLLIKER, de WINIWARTER et SAINMONT) ou qu'ils les considèrent comme provenant du rete blastème (FÉLIX), tous admettent

leur signification mâle. Mais quels sont ces restes mystérieux et dormants qui donnent naissance aux arrhénoblastomes, quelle est leur morphologie ? Nous n'en savons rien et nous sommes obligés d'admettre leur existence dans le hile ovarien sans pouvoir les retrouver.

On peut d'ailleurs faire à cette théorie une objection basée sur des faits précis. Ces cellules embryonnaires doivent être situées dans la zone médullaire de l'ovaire : or, on a trouvé de petites tumeurs à formations tubulaires très à distance du hile ovarien. Les arrhénoblastomes multiples de l'observation de GNASSI répandus dans la corticale sont bien difficiles à expliquer par la théorie de R. MEYER.

III. — SCHILLER a essayé d'expliquer l'apparition des tumeurs masculinisantes par une évolution anormale de la composition chromosomiale de certaines cellules.

On admet généralement que la détermination du sexe date du moment de la fécondation. Les deux gamètes renferment chacun un chromosome particulier, ou hétérochromosome. Tous les ovules renferment un hétérochromosome appelé « X », les spermatozoïdes au contraire contiennent, les uns un hétérochromosome X, les autres un hétérochromosome différent Y. Lorsque la fécondation met en présence l'ovule avec un spermatozoïde porteur d'un chromosome X, la formule de l'embryon est XX et il devient femelle. Si au contraire, la formule est XY, l'individu résultant de cette fécondation sera mâle.

SCHILLER s'est demandé s'il n'était pas possible qu'au cours du développement quelques cellules génétiquement femelles puissent perdre un de leurs chromosomes X au cours d'une mitose. Cette perte amènerait ces cellules à posséder un potentiel mâle et à pouvoir déterminer des tumeurs mâles par leur structure.

SCHILLER assimile un semblable processus à celui qui détermine le gynandromorphisme bilatéral chez la drosophile, phénomène qui est dû, ainsi que l'a montré T. H. MORGAN, à la perte d'un chromosome X dans une des deux cellules filles de la première segmentation.

Il n'est pas nécessaire d'insister plus longuement sur cette théorie pour montrer toute la part qu'a prise l'imagination dans sa genèse. Les modifications locales de la composition chromosomiale de quelques cellules sont évidemment impossibles à mettre en évidence ailleurs que sur quelques animaux de choix : *Drosophila melanogaster* ou *Lymantria dispar*, que les généticiens étudient avec d'ailleurs de surprenants résultats. D'autre part, les phénomènes de disjonction chromosomiale affectent seulement la disposition de caractères héréditairement « sex linked » et ne déterminent pas l'apparition de tumeurs ; enfin, ces modifications chromosomiales se produisent très tôt dans le développement et n'ont pas du tout un caractère local. L'application de ces acquisitions de la génétique à l'histogénèse des tumeurs humaines est un peu prématuré. Elle ne peut être, pour le moment, qu'une indémontrable fiction.

IV. — KROCK s'est demandé si les arrhénoblastomes ne représentaient pas une tumeur testiculaire développée dans un tératome. Il se basait pour défendre cette théorie sur un fait précis. La tumeur masculinisante de l'ovaire qu'il enleva récidiva quelques mois après dans l'épiploon et les métastases avaient la structure d'un sarcome contenant des îlots de cartillage. Cela l'amenait à considérer la tumeur primitive comme une néoplasie à tissus multiples.

MAC LESTER a soutenu cette théorie. Il a trouvé dans un arrhénoblastome un kyste recouvert d'un épithélium mucipare à cellules caliciformes. Cela semble démontrer pour lui que cette tumeur était un embryome ; il la rapproche des goîtres ovariens. D'autres auteurs ont d'ailleurs signalé l'existence de kystes mucoïdes dans les arrhénoblastomes.

Dans notre observation, il existait toute une zone de la tumeur qui avait déjà la structure d'un myome. Peut-être faut-il voir là le reliquat d'une tumeur à tissus multiples.

Cette théorie est assez séduisante à première vue. On considère le tératome comme développé et l'on se dit que la différenciation d'un testicule pourrait bien être pos-

sible puisque l'on rencontre bien dans ces tumeurs du tissu thyroïdien et de l'épithélium intestinal. Chacun de ces tissus peut devenir prépondérant et exister seul dans la tumeur, comme dans les kystes mucoïdes, constitués par de l'épithélium intestinal, ainsi que l'ont montré les travaux de LECENE et BIERRY, et ceux tous récents de MASSON, comme dans les goîtres ovariens dont l'identité morphologique et fonctionnelle avec le tissu thyroïdien paraît certaine (PLAUT).

La théorie de KROCK peut donc se défendre à l'aide d'arguments de valeur. Il reste à expliquer la genèse du tératome et les raisons pour lesquelles l'ébauche testiculaire qui s'y trouvait est devenue tumorale. Il faut aussi donner une explication à l'absence constante d'influence masculinisante des tératomes situés ailleurs que dans l'ovaire. On n'a, d'autre part, jamais signalé l'existence d'embryomes du testicule ayant contenu des ébauches ovariennes et, en dehors du cas très spécial des chorio-épithéliomes, on ne connaît pas de tumeurs testiculaires qui soient féminisantes.

*
**

Toutes ces théories reposent donc beaucoup plus sur des hypothèses que sur des faits indiscutablement constatés. Nous ne prendrons pas parti en faveur de l'une ou de l'autre, car nous n'avons pas de raisons valables de le faire. Sans vouloir professer à leur endroit un agnosticisme exagéré, il ne semble pas qu'il faille considérer ces spéculations histogénétiques comme prépondérantes et capitales dans l'étude des arrhénoblastomes. L'aspect fonctionnel et endocrinologique de la question est certainement plus intéressant et plus riche en enseignements que ces exercices d'exégèse sur l'ontogénie tumorale dont la valeur pratique est à peu près nulle et les conclusions indémonstrables.

CONCLUSIONS

1° Depuis dix ans, on trouve une trentaine d'observations authentiques dans la littérature étrangère. L'observation du docteur Maurice LUZUY constitue le premier cas observé par un chirurgien français.

2° Grâce au travail, encore inédit, du docteur VARANGOT, nous avons retrouvé le détail des observations étrangères, et l'objet de la présente thèse a été de tenter de faire une synthèse de nos connaissances actuelles sur le sujet.

3° Cette question comporte deux aspects :

L'un, assez clair, d'ordre clinique et thérapeutique ;

L'autre, assez mystérieux, dans l'ordre de l'histogénèse et de la physiopathologie.

4° Le syndrome clinique de ces tumeurs repose, d'une part, sur des signes de *défémisation* : aménorrhée, atrophie mammaire ; d'autre part, sur des signes de *masculinisation* dont l'hirsutisme et la modification de la voix sont les plus frappants.

La constatation de la tumeur ovarienne est très variable. Dans notre observation, elle n'était pas perceptible, et

c'est par l'élimination d'une tumeur surrénale et d'une tumeur hypophysaire que l'intervention fut pratiquée pour rechercher une tumeur ovarienne.

5° L'ablation de la tumeur ovarienne fut suivie dans ce cas, comme dans tous les autres, d'une disparition progressive des signes de masculinisation : la menstruation revint quatre semaines plus tard, les poils tombèrent, les seins se développèrent.

6° Au point de vue anatomie, l'aspect macroscopique est variable, mais, en général, elle est petite, variant du volume d'un pois à celui d'une châtaigne.

7° L'aspect histologique est également variable.

Un premier groupe, le plus important, auquel appartient notre observation, présente une tumeur mâle testiculaire de l'ovaire (27 cas sur 31).

Un second groupe (4 cas) est constitué par des tumeurs à grandes cellules dont l'architecture est celle d'une glande à sécrétion interne.

8° Le mécanisme de la masculinisation semble bien être sous la dépendance d'une activité endocrinienne exercée par l'hormone mâle ou testostérone puisque, expérimentalement, on a pu, par des doses élevées de testostérone, reproduire un syndrome analogue.

9° L'action de la tumeur ovarienne semble être sous la dépendance des gonado-stimulines hypophysaires, mais il faut admettre que le régime de passage dans le sang de cette hormone hypophysaire s'est modifié. Au lieu d'être discontinue, comme chez la femme, elle est continue, comme chez l'homme.

L'hypophyse s'est, elle aussi, masculinisée, et c'est ce qui explique le silence fonctionnel de l'ovaire sain.

Cette conception est confirmée par les suites opératoires. Après l'ablation de la tumeur, l'ovaire restant retrouve ses fonctions.

Vu :
LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
GRÉGOIRE.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

Les circonstances actuelles ne nous ont pas permis de retrouver les clichés (photographie de la malade et micro-photo des préparations histologiques) qui ont été prêtés avant la guerre à l'imprimerie du journal « Gynécologie et Obstétrique ». Nous nous en excusons vivement. On pourra les retrouver dans le rapport du Docteur BROcq à l'Académie de chirurgie (11 janvier 1939, tome LXV, n° 1).

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ALLANSON (M.). — The effects of androgenis compounds on the histological structure of the pituitary in the castrated rat. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. CXXIV : pp. 196-209, 1937-38.
- AMATI (G.). — Contributo alla conoscenza di particolari tipi di blastomi ovarici. Adénoma tubulare e carcinoma solido a grandi cellule. *Arch. Ist. biochim. ital.*, t. IV : pp. 203-236, 1932.
- ANDERSON (E.), and HAYMAKER (W.). — Adrenal cortical hormone (cortin) in blood and urine of patients witch Cushing diseases. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, t. XXXVIII : p. 610, 1938.
- BALDWIN (L. G.) and GAFFORD (J. A. jr.). — Arrhenoblastoma, case report. *Endocrinology*. t. XX : pp. 373-382, 1936.
- BEHREND (M.) and LEVINE (S.). — Arrhenoblastoma of ovary ; testicular adenoma tubulare. *Arch. Surg.*, t. XXXIII : pp. 392-397, 1936.
- BELOT (Th.). — Etude pathogénique et thérapeutique du syndrome de virilisme de la femme pubère. Thèse de Paris, 1937.
- BENECKE (E.). — Über die hormonal wirksamen Eierstockgeschwülste insbesondere die Vermännlichungstumoren des Ovars. (Arrhénoblastoma ovarii R. MEYER). *Med. Klin.*, p. 1172, 1934.
- BENECKE (E.). — Zur Frage der Vermännlichungsgeschwülste des Eierstockes (Arrhenoblastoma ovarii R. MEYER) nebst Mitteilung von zwei neuen Fällen. *Virchows Arch.*, t. CCXCIV : pp. 38-64, 1934.

(1) Nous n'avons cité que les travaux que nous avons pu personnellement consulter.

BENECKE (E.). — Die virilisierenden Ovarialtumoren. *Med. Welt*, t. II : pp. 1345-1347, 1937.

BERGER (L.). — Cellules sympathicotropes, cellules phéochromes et cellules interstitielles. *Bull. histol. appl.*, t. IX : pp. 1-21, 1932.

BERGER (L.). — Amas phéochromes dans le ligament large et cellules sympathicotropes dans le hile d'un ovaire de nouveau-né. Leurs rapports avec les surrénales aberrantes. *Arch. anat. microsc.*, t. XXXII : pp. 315-322, 1936.

BERGSTRAND (H.). — Über die Natur virilisierender Ovarialtumoren. *Acta obst. et gynec. Scandinav.*, t. XIII : pp. 336-364, 1934.

BERNER (O.). — Adenoma tubulare testiculare ovarii. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, t. XXV : pp. 324-328, 1930.

BINGEL (A.). — Verschwinden von Polyzythämie und Rückbildung einer « Vermännlichung » nach Entfernung eines Luteizellentumors des Ovariums. *Deutsche med. Wochenschr.*, t. L : pp. 330-332, 1924.

BLAIR-BELL (W.). — *The sex complex*. 1 vol. Baillière, Tindall and Cox éd., London 1916.

BLAND (P. B.) and GOLDSTEIN (L.). — Pituitary basophilism. A review of 42 verified cases, with a report of a personal case. *Surg. Gynec. et Obst.*, t. LXV : pp. 644-656, 1937.

EOKSLAG (J. G. H.). — Die gonadotropen Funktion der Rattenhypophyse unter dem Einfluss von Hormonen. *Acta brev. neerl. Physiol.*, t. VII : pp. 87-91, 1937.

BRAUER (E.). — Eigenartige Keimdrüsengewachse bei einem Intersex ; gleichzeitig ein Beitrag zur allgemeinen Pathologie des Zwittertums. *Frankf. Ztschr. f. Path.*, t. XLV : pp. 224-237, 1933.

BROOKSBY (J. B.). — Uterine reaction to testosterone in the rat. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, t. XXXVIII : pp. 235-237, 1938.

EROSTER (L. R.). — Eight years experience with the adrenal gland. *Arch. Surg.*, t. XXXIV : pp. 761-791, 1937.

BROWMANN (L. G.). — Effects of androsterone and testosterone on oestrous cycle of the rat. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, t. XXXVI : pp. 205-208, 1937.

BRUINS SLOT (W. J.). — Relation of sex hormones in a case of virilism by hypernephroma. *Acta med. Scandinav.*, t. LXXXIX : pp. 371-375, 1936.

- BURROWS (H.). — An effect of testosterone on the nipple of the pregnant mice. *The J. Path. and Bacteriol.*, t. XLV : p. 311, 1937.
- BUTLER (G. C.) and MARRIAN (G. F.). — Isolation of pregnane 3, 17, 20 triol from urine of women showing adreno-genital syndrome. *J. Biol. Chem.*, t. CXIX : pp. 565-572, 1937.
- BUTTNER (A.). — Über Eierstockgeschwülste mit Vermännlichung (Arrhenoblastome R. MEYER). *Virchows Arch.*, t. CCLXXXVII : pp. 452-482, 1932.
- CAHILL (J. F.), LOEB (R. F.), KURZROK (R.), STOUT (A. P.) and SMITH (F. M.). — Adrenal vortical tumors. *Surg., Gynec. et Obst.*, t. LXII : pp. 287-313, 1936.
- CATTANEO (M.). — Carcinoma dell'ovaio o tumore del corpo luteo. (Contributo alla diagnostica differenziale dei tumori solidi comuni dell'ovaio e di quelli più propriamente del corpo luteo). *Ann. di ostet. e ginec.*, t. L : pp. 483-507, 1928.
- COSACESCO (A.), DRAGANESCO (S.), GEORGESCO (M.) et DINIS-CHIOTU (G. T.). — Lutéinome de l'ovaire. Contribution anatomo-clinique à l'étude du virilisme ovarien. *Presse Méd.*, t. XXXIX : pp. 1264-1267, 1931.
- COTTE (G.) et NOEL (R.). — Sur l'action hormonale de l'acétate de testostérone sur le cycle sexuel de la rate et sur le tractus génital de la lapine. *Gynec. et Obst.*, t. XXXIV : pp. 294-303, 1936.
- COTTE (G.), MARTIN (J. F.) et MANKIEWICZ (E.). — Recherches sur l'action du propionate de testostérone sur le tractus génital de la lapine. *Gynécologie*, t. XXXVI : pp. 561-588, 1937.
- COURRIER (R.) et COHEN SOLAL (G.). — Sur les rapports des hormones mâle et femelle, testostérone et folliculine. Etude quantitative de leur antagonisme. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXIV : pp. 925-928, 1937.
- COURRIER (R.) et GROS (G.). — Influence du propionate de testostérone sur l'utérus. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXVII : pp. 921-923, 1938.
- COURRIER (R.) et GROS (G.). — Nouvelles recherches sur l'action du propionate de testostérone chez la femelle. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXVIII : pp. 194-196, 1938.
- CUSHING (H.). — Basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (Pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, t. L : pp. 137-195, 1932.

- CUSHING (H.). — « Dyspituitarism » : Twenty years later, with special consideration of the pituitary adenomas. *Arch. Int. Med.*, t. LI : pp. 487-557, 1933.
- DANTCHAKOFF (V.). — Sur les effets de l'hormone mâle dans un jeune cobaye femelle traité depuis un stade embryonnaire. (Inversions sexuelles.) *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXVII : pp. 1255-1258, 1938.
- DANTCHAKOFF (V.). — Sur les effets de l'hormone mâle dans un jeune cobaye mâle traité depuis un stade embryonnaire. (Production d'hypermâles.) *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXVII : pp. 1259-1262, 1938.
- DEANESLY (R.). — Adrenal cortex difference in male and female mice. *Nature*, t. CXLI : p. 79, 1938.
- DEANESLY (R.) and PARKES (A. S.). — Multiple activities of androgenic compounds. *Quart. J. Physiol.*, t. XXVI : pp. 393-402, 1937.
- DERICHSWEILER (H.). — Geschlechtsumkehr durch das Arrhenoblastom. *Zentralbl. f. Gynak.*, t. LVIII : pp. 866-870, 1934.
- DECLIN (L.). — A propos de l'activité androgénique de l'ovaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXVIII : pp. 557-560, 1938.
- DINGEMANSE (E.), LAQUEUR (E.) and MUHLBQECK (O.). — Chemical identification of oestrone in human male urine. *Nature*, t. CXLI : p. 927, 1938.
- DODDS (E. C.). — The ovarian and testicular hormones. In : *Les hormones sexuelles*. 1 vol. Hermann, éd., Paris 1938.
- DUNN (C. W.). — The Cushing syndrome. *Endocrinology*, t. XXII : pp. 374-386, 1938.
- EHRENSTEIN (M.) and ERITTON (S. W.). — The purification of
- EHRENSTEIN (M.) and BRITTON (S. W.). — The purification of adrenal extracts and isolation of an activator of male sex hormones. *Am. J. Physiol.*, t. CXX : pp. 213-221, 1937.
- EVANS (H. M.), SIMPSON (M. E.) and PENCHARZ (R. I.). — An anterior pituitary gonadotropic fraction (ICSH) specifically stimulating the interstitial tissue of testis and ovary. *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative biology*, t. V : pp. 229-241, 1937.
- FAUVET (E.). — Geschlechtsumwandelnde Ovarialtumoren. *Ber. über die ges. Gynak. u. Geburts.*, t. XXXII : pp. 369-382, 1936.

- FODERL (V.). — Zur Kenntnis des Arrhenoblastoms. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynak., t. CVI, pp. 54-65, 1937.
- FOSS (G. L.). — Action of the testosterone propionate on the female : clinical application and dosage. Lancet I, pp. 992-994, 1938.
- GAINES (J. A.), SALMON (U. J.) and GEIST (S. H.). — Effect of testosterone propionate upon the endometrial cycle of the human. Proc. Soc. exp. Biol. et Med., t. XXXVIII : pp. 779-783, 1938.
- GARDNER (W. U.) and PFEIFFER (C. A.). — Inhibition of estrogenic effects on the skeleton by testosterone injections. Proc. Soc. exper. Biol. et Med., t. XXXVIII : p. 559, 02, 1938.
- GEISLER. — Ovarialtumor und virilismus. Zentralbl. f. Gynak., t. LII : pp. 1162-1164, 1928.
- GEIST (S. H.). — The histogenesis of certain ovarian tumors and their biologic effects. Am. J. Obst. and Gynec., t. XXX : pp. 650-666, 1935.
- GLASER (E.) und HAEMPEL (O.). — Über Hormonbefunde bei einer virilisierenden Ovarialgeschwulst. Klin. Wchnschr., t. XVI : pp. 858-861, 1937.
- GLEY (P.) et DELOR (J.). — Sur le mécanisme de l'antagonisme entre la testostérone et la folliculine. C. R. Soc. de Biol., t. CXXV : pp. 52-54, 1937.
- GLYNN (E.). — A comparison between ovarian « hypernephroma » andutcoma and suprarenal hypernephroma, with comments on suprarenal virilism. J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp., t. XXVIII : pp. 23-68, 1921.
- GNASSI (A. M.). — Multiple arrhenoblastoma of the ovary. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXXI : pp. 135-139, 1936.
- GOLDBERG (M. W.). — Die Chemie der männlichen Sexualhormone. In : Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung. Ed. 1, 1 vol. Akad. Verlagsgesellschaft éd. Leipzig, 1938.
- GOLDZIEHER (M. A.) and KOSTER (H.). — Adrenal cortical hyperfunction. Am. J. Surg., t. XXVII : pp. 93-106, 1935.
- GREENE (R. R.) and IVY (A. C.). — The experimental production of intersexuality in the female rat with testosterone. Science, t. LXXXVI : pp. 200-201, 1937.
- GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) and IVY (A. C.). — Some effects of androsterone on sexual development in the female rat. Science, t. LXXXVII, p. 396, 1938.

- GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) and IVY (A. C.). — Masculinisation of female rats by post natal administration of male sex hormone. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, t. XXXVIII : pp. 4-5, 1938.
- GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) and IVY (A. C.). — Further effects of androgenic substance on sexual development in the female white rat. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, t. XXXVIII : pp. 1-3, 1938.
- GREEP (R. O.). — Pituitary regulation of the male gonad. *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology*, t. V : pp. 136-144, 1937.
- GROLLMAN (A.). — Physiological and chemical studies on the adrenal cortical hormone. *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology*, t. V : pp. 313-323, 1937.
- GUYENOT (E.), PONSE (K.) et WIETRZYKOWSKA (J.). — Lutéinisation de l'ovaire et masculinisation chez le cobaye. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXCIV : p. 1051, 1932.
- HAFFNER (J.). — Ein Fall von virilisierendem Ovarialtumor. Arrhenoblastoma. *Norsk. Mag. Laegevidensk.*, t. XCVIII : pp. 1027-1037, 1937.
- HALBAN (J.). — Die Beeinflussung der Geschlechtscharaktere durch Tumoren. *Wiener Klin. Wochschr.*, t. XXXVIII, pp. 475-478, 1925.
- HALBAN (J.). — Tumoren und Geschlechtscharaktere. *Zeitschr. Konstit. Lehre.*, t. II : pp. 294-326, 1925.
- HALL (K.). — The clitoris of the rat after ovariectomy and the injection of sex hormones. *The J. of Path. and Bacteriol.*, t. XLVII : pp. 19-27, 1938.
- HAMILTON (J. B.) and GARDNER (W. U.). — Effects in female young born of pregnant rats injected with androgens. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVII : pp. 570-572, 1937-38.
- HAMILTON (J. B.) and WOLFE (J. M.). — Prostatic type of para urethral glands induced in the female rat by administration of male sex hormones. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVI : pp. 465-468, 1937.
- HAMILTON (J. B.) and WOLFE (J. M.). — The effects of synthetic androgen upon the gonadotropic potency of the anterior pituitary. *Endocrinology*, t. XXII : pp. 360-366, 1938.
- HARE (D. C.), ROSS (J. M.) and CROOKE (A. C.). — Cortical carcinoma of suprarenal, with Cushing's basophil pituitary syndrome. *Lancet*, t. II : pp. 118-122, 1935.

- HARROW (B.) and NAIMAN (B.). — The bale hormone. The effects of the male hormone, the anterior pituitary like hormone and the fat metabolims hormone upon the genital tracts of immature male and female rats. *J. Biol. Chem.*, t. CV, p. 35, 1934.
- HARTMAN (C. G.). — Menstruation inhibiting action of testosterone. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVII : pp. 87-89, 1937-38.
- IEESCH (O.). — Zur Kritik der tubularen Ovarialadenome. *Virchows Arch.*, t. CCLXVIII : pp. 280-290, 1928.
- HERTZ (R.) and MEYER (R. K.). — The effects of testosterone, testosterone propionate and dehydroandrosterone on the secretion of the gonadotropic complex as evidenced in parabiotic rats. *Endocrinology* : t. XXI : pp. 756-761, 1937.
- HILL (R. T.). — Ovaries secrete male hormone ; restoration of castrate type of seminal vesicle and prostate glands to the normal by grafts of ovaries in mice. *Endocrinology*, t. XXI : pp. 495-502, 1937.
- HILL (R. T.). — Ovaries secrete male hormone ; temperature control of male hormone output by grafted ovaries. *Endocrinology*, t. XXI : pp. 336-636, 1937.
- HILL (R. T.) and STRONG (M. T.). — Ovaries secrete male hormone. Effect of ovarian androgens on accessory size in the mouse. *Endocrinology*, t. XXII : pp. 663-667, 1938.
- HITZANIDES. — Virilisme et tumeur de l'ovaire. *Bull. Soc. Gynec. et Obst.*, Paris, t. XXVII : pp. 33-38, 1938.
- IHRKE (G.) and D'AMOUR (F.). — The influence of testis hormone upon the oestrous cycle in the rat. *Am. J. Physiol.*, t. XCVI : pp. 289-295, 1931.
- KALK (H.). — Zur Frage der Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. *Deutsche Med. Wechschr.*, t. O, pp. 893-894, 1934.
- KENYON (A. T.), GALLAGHER (D. H.), PETERSON (T. F.), DORFMAN (R. I.) and KOCH (F. C.). — The urinary excretion of androgenic and estrogenic substances in certain endocrine states. Studies in hypogonadism, gynecomastia and virilism. *J. clin. Invest.*, t. XVI : pp. 705-717, 1937.
- KLEIN (M.) and PARKES (A. S.). — The progesterone like action of testosterone and certain related compounds. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. CXXI : pp. 574-579, 1936.

- KLEINE (H. O.). — Die morphologische und hormonale funktionelle Sonderstellung der tubularen Ovarialblastome. (Arrhenoblastome.) Arch. f. Gynak., t. CLVII : pp. 410-428, 1934.
- KLEINE (H. O.). — Zur Frage der biologischen Wirkung von Keimzelltumoren der Eierstöcke. Münch. med. Wechschr., p. 646, 1935.
- KLEINHANS. — Cité par WAGNER.
- KOCH (F. C.). — The male sex hormones. Physiologic. Rev., t. XVII : pp. 153-238, 1937.
- KOCH (F. C.). — Recent advances in the field of androgens. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology, t. V : pp. 34-44, 1937.
- KOCH (F. C.). — Recent studies on excretion of male sex hormone in man. Ann. int. Med., t. II : pp. 297-301, 1937.
- KOCHAKIAN (C. D.). — Excrétion of male hormone. Endocrinology, t. XXI : pp. 60-66, 1937.
- KORENCHEVSKY (V.). — Female prostatic gland and its relation to male sexual compounds. J. Physiol., t. XC : pp. 371-376, 1937.
- KORENCHEVSKY (V.). — Bisexual properties and cooperative activity of sexual hormones and their effects on females. Brit. M. J., t. II : pp. 896-899, 1937.
- KORENCHEVSKY (V.) and DENNISON (M.). — The assay of transdehydroandrosterone and its effects on male and female gonadectomized rats. Biochem. J., t. XXX : pp. 1514-1522, 1936.
- KORENCHEVSKY (V.) and DENNISON (M.). — The histology of the sex organs of ovariectomized rats treated with male or female sex hormone alone or with both simultaneously. The J. of Path. and Bacteriol., t. XLII : pp. 91-104, 1936.
- KORENCHEVSKY (V.) and DENNISON (M.). — The histological changes in the sex organs of spayed rats induced by testosterone and oestrone. The J. of Path. and Bacteriol., t. XLIII : pp. 345-356, 1936.
- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M.) and BROVSIN (I.). — The assay and the effect of testosterone on rats compared with those of other sexual hormones. Biochem. J., t. XXX : pp. 538-575, 1936.
- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M.) and ELDRIDGE (M.). — The effects of 4 androstenedione and 5 androstenediol on castrated and ovariectomized rats. Biochem. J., t. XXXI : pp. 467-474, 1937.

- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M.) and ELDRIDGE (M.). — The prolonged treatment of castrated and ovariectomized rats with testosterone propionate. *Biochem. J.*, t. XXXI : pp. 475-485, 1937.
- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M.) and HALL (K.). — The action of testosterone propionate on normal adult female rats. *Biochem. J.*, t. XXXI : pp. 780-785, 1937.
- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M.) and HALL (K.). — Effects of testosterone and testosterone propionate on adult male rats compared with those on female rats. *Biochem. J.*, t. XXXI : pp. 1434-1437, 1937.
- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M.) and LEVY SIMPSON (S.). — The prolonged treatment of male and female rats with androsterone and its derivatives alone or together with oestrone. *Biochem. J.*, t. XXIX : pp. 2534-2552, 1935.
- KORENCHEVSKY (V.) and HALL (K.). — Bisexual and co-operative properties sex hormones as shown by histological investigations of sex organs of female rats treated with these hormones. *J. Path. et Bacteriol.*, t. XLV : pp. 681-708, 1937.
- KOVACS (F.). — Beitrag zur Pathologie des Hirsutismus und Virilismus. *Monatschr. f. Gynak. u. Geburtsh.*, t. XCI : pp. 65-79, 1932.
- KRAUS (E. J.). — Nebennieren, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Thymus, Zirbeldrüse und Inselapparat in ihren Beziehungen zur Frauenheilkunde. In : *Die Bedeutung der inneren Sekretion für die Frauenheilkunde. Handbuch der Gynakologie*; herausgeben von M. STOECKEL. Bd. 9, Bergmann éd. München, 1936.
- KREDIET (G.). — Beruht Vermännlichung durch Ovarialtumoren auf Inter sexualität ? *Arch. f. Gynak.*, t. CLVIII : pp. 22-53, 1934.
- LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — Modifications du clitoris de la souris sous l'influence de la testostérone agissant dès la naissance. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXV : pp. 351-353, 1937.
- LENDLE (L.). — Über eine Auswertungsmethode des männlichen Sexualhormone auf der Grundlage seiner antifemininer Wirkung. *Arch. f. exper. Path.*, t. CLIX : pp. 463-487, 1931.
- LEONARD (S. L.), SAGER (V.) and HAMILTON (J. B.). — Effect of male hormone upon uterine motility and the uterus. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVII, pp. 362-365, 1937-38.
- LEVY SIMPSON (S.), DE FREMERY (P.) and MACBETH (A.). — Presence of excess of male (comb growth and prostate stimula

- ting hormone in virilism and pseudo hermaphroditism. *Endocrinology*, t. XX : pp. 363-372, 1935.
- LEVY SIMPSON (S.) and JOLL (C. A.). — Feminization in a male adult with carcinoma of the adrenal cortex. *Endocrinology*, t. XXII : pp. 595-605, 1938.
- LIPSCHUTZ (A.). — Wiedermännlichung eines kastrierten männlichen Meerschweinchens nach Eierstocksverpflanzung. *Virchows Arch.*, t. CCLXXXV : pp. 35-45, 1932.
- LIPSCHUTZ (A.). — Androgenic endocrine activity in the female mammal. *Nature*, t. CXL : pp. 893, 1937.
- LISSOWETZKY (V.). — Zur Frage des sog. Carcinoms des Corpus luteum. *Virchows Arch.*, t. CCLXXXVIII : pp. 297-316, 1933.
- LOESER (A. A.). — Action of testosterone propionate on uterus and breast. *Lancet* I, pp. 373-374, 1938.
- LUZUY. — Académie chirurgie, 11 janvier 1939, t. LXV, n° 1. Tumeur masculinisante de l'ovaire. Rapport du D^r Pierre BROCCQ.
- MC EUEN (C. S.), SELYE (H.) and COLLIP (J. B.). — Effect of the testis on mammary glands. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXV : pp. 56-58, 1936-37.
- MC EUEN (C. S.), SELYE (H.) and COLLIP (J. B.). — Role of pituitary in effect of testosterone on the mammary gland. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVI : pp. 213-215, 1937.
- MC EUEN (C. S.), SELYE (H.) and COLLIP (J. B.). — Effect of testosterone on somatic growth. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVI : pp. 390-94, 1937.
- MC KEOWN (T.) and ZUCKERMAN (S.). — Stimulation of the corpus luteum of the rat by means of progesterone and testosterone. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. XXIV : pp. 362-369, 1937-38.
- MC LESTER (J. B.). — Arrhenoblastoma : special type of teratoma ; report of a case. *Arch. int. Med.*, t. LVII : pp. 773-786, 1936.
- MASSAZZA (M.). — Contributo alla conoscenza dei tumori del corpo luteo. *Ann. di Ostet. e Ginec.*, t. XLV, pp. 81-93, 1923.
- MASSON (P.), CHALIER (A.) et MARTIN (J. F.). — Varicocèle tubo-ovarien. Ovotestis avec adénomatose testiculaire diffuse. *Ann. d'Anat. Path.*, t. II : pp. 445-457, 1925.
- MATHIAS (E.). — Bericht über ein operativ entferntes Arrhenoblastom mit späterer Schwangerschaft ; gleichzeitig ein Beitrag

- zur Lehre von den hormonal aktiven Gewachsen. Zentralbl. f. Gynak., t. LVII : pp. 449-455, 1933.
- MATHIEU (J.). — Les tumeurs malignes de l'ovaire épithéliales et primitives. Leur pronostic anatomo-clinique, 1 vol. Arnette éd., Paris 1938.
- MEIGS (J. V.). — Tumors of the female pelvic organs. 1 vol. The Mac Millan Co. éd., New-York, 1934.
- MEIGS (J. V.). — Ovarian tumors with endocrine significance. Ann. Surg., t. CII : pp. 834-848, 1935.
- MEYER (R.). — Über adenoma tubulare malignum ovarii. Verh. deutschen path. Ges., 17 Tag., pp. 559-561, 1914.
- MEYER (R.). — Zur normalen und pathologischen Anatomie des Markepithels und des Rete ovarii beim Menschen. Stud. Path. der Entw., t. II : pp. 79-92, 1914.
- MEYER (R.). — Das adenoma tubulare ovarii carcinomatosum und die Beziehung des tubularen Ovarialadenoms zu embryonalen Organ resten. Stud. Path. der Entw., t. II : pp. 93-101, 1914.
- MEYER (R.). — Über adenoma tubulare malignum ovarii und die normalen tubularen Bestandteile des Ovariums. Zeitschr. Geburtsh., t. LXXVI : pp. 616-618, 1915.
- MEYER (R.). — Drei Beiträge zur Kenntnis seltener Ovarialtumoren. Arch. f. Gynak., t. CIX : pp. 212-246, 1918.
- MEYER (R.). — Über einen Fall von doppelseitigen Ovotestis beim Neugeborenen sowie über besondere Formen der Keimdrüsen Geschwulstbildung bei Pseudohermaphroditismus und Hermaphroditismus verus sowie über gleichartige Geschwülste bei nichtzwitterigen Personen. Arch. f. Gynak., t. CXXIII : pp. 675-713, 1925.
- MEYER (R.). — Über Keimdrüsentumoren bei Scheinzwittern und Zwittern. 1° Tubuläre Tumoren ; 2° Eine besondere Form solider Tumoren die als grosszelliges, alveolares Sarkom, Karzinom, Epithelioma chorioectodermale, Granulosazelltumoren und Endotheliome beschrieben sind. (Nachtrag zu meiner Arbeit im Archiv. f. Gynakologie, B. CXXIII). Zentralbl. f. Gynakol., t. XLIX : pp. 1244-1250, 1925.
- MEYER (R.). — Beitrag zur Frage der Funktion von Tumoren der Ovarien insbesondere solcher, die zur Entweiblichung und zur Vermännlichung führen. Arrhenoblastome. Zentralbl. f. Gynakol., t. LIV : pp. 2374-2389, 1930.

- MEYER (R.). — Tubulare (testikulare) und solide Formen des Andreioblastoma ovarii und ihre Beziehung zur Vermännlichung. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., t. LXXXIV : pp. 485-520, 1930.
- MEYER (R.). — Über die Art der zur Vermännlichung führenden Ovarial tumoren. Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynak., t. XCVIII : pp. 149-170, 1930.
- MEYER (R.). — Zur Pathologie der zur Vermännlichung führenden Tumoren der Ovarien. (Arrhenoblastoma ovarii). Verh. d. deutsch. Path. Ges. 25 Tag., pp. 328-333, 1930.
- MEYER (R.). — Neuer Beitrag zur Frage der Entweiblichung und Vermännlichung durch Tumoren des Ovariums. Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynak., t. XCVIII : pp. 543-545, 1930.
- MEYER (R.). — Pathology of some special ovarian tumors and their relation to sex characteristics. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXII : pp. 697-713, 1931.
- MEYER (R.). — Über gewebliche Anomalien und ihre Beziehungen zu einigen Geschwülsten der Ovarien. Arch. f. Gynak. t. CXLV : pp. 2-69, 1931.
- MILLER (J.). — Die Krankheiten des Eierstockes. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Herausgeben von LUBARSCH (O.) und HENKE (F.). Bd. VII dritter Teil. 1 vol. Springer éd., Berlin 1937.
- MILLER (J. R.). — Testicular tubular adenoma. (PICK). Am. J. Obst. et Gynec., t. XXXIV : pp. 680-685, 1937.
- MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — Action de l'hormone mâle (acétate de testostérone) dans les troubles de la castration chez la femme. Bull. Soc. Obs. et de Gynécol. Paris, t. XXV : pp. 787-790, 1936.
- MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — Etude préliminaire des effets provoqués par l'hormone mâle (acétate de testostérone) sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme et de l'utilisation des hormones mâles en gynécologie. Bull. Soc. Obst. et de Gynécol. Paris, t. XXV : pp. 791-792, 1936.
- MOORE (C.). — The biology of the testis. In Sex and internal secretions. 1 vol. Williams and Wilkins éd., Baltimore, 1934.
- MOORE (C. R.). — Testis hormone secretion and some effects of the hormone in the organism. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology, t. V : pp. 115-123, 1937.

- MOORE (H. D.). — Effect of adreno-corticotropic hormones on the sexual development of spayed rats. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, t. XXXVII : pp. 36-37, 1937-38.
- MOOTS (C. W.). — Lateral partial glandular hermaphroditism. *Am. J. Obst. et Gynec.*, t. I : pp. 864-867, 1920-21.
- NELSON (W. O.). — Some factors involved in the control of the gametogenic and endocrine functions of the testis. *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology*, t. V : p. 123, 13, 1937.
- NELSON (W. O.) and GALLAGHER (T. F.). — Some effects of androgenic substances in the rat. *Science* t. LXXXIV : pp. 230-232, 1936.
- NELSON (W. O.) and MERCKEL (C. E.). — Effects of androgenic substances in female rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVI : pp. 823-825, 1937.
- NELSON (W. O.) and MERCKEL (C. E.). — Maintenance of spermatogenesis in hypophysectomized mice with androgenic substances. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVIII : pp. 737-740, 1938.
- NEUMANN (H. O.). — Das tubulare Adenom des Ovariums und seine Beziehungen zum Hermaphroditismus verus. *Arch. f. Gynak.*, t. CXXVI : pp. 553-601, 1925.
- NEUMANN (H. O.). — Analoge Keimepithelblastome der Hoden und der Ovarien sowie ihr Vorkommen beim menschlichen Zwitter oder Scheinzwitter (eine histogenetische Studie). *Arch. f. Gynak.*, t. CXXXI : pp 477-573, 1927.
- NEUMANN (H. O.). — Das adenoma tubulare testiculare Ovotestis. (Mit einem Bericht über den gleichnamigen von Pick beobachteten Fall, sowie einer kurzen Bemerkung zu den Hiluszwichenzellen von A. KOHN). *Virchows Arch.*, t. CCLXX : pp. 501-511, 1928.
- NEUMANN (H. O.). — Nebennierenrinde und Geschlechtlichkeit. *Arch. f. Gynak.*, t. CLX : pp. 481-505, 1936.
- NEUMANN (H. O.). — Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Nebennierenrindenüberfunktion. *Arch. f. Gynak.*, t. CLXII : pp. 158-175, 1936.
- NEUMANN (H. O.). — Klinische und pathologisch anatomische Studien zum Nebennierenrindenproblem. *Arch. f. Gynak.*, t. CLXII : pp. 289-320, 1936.
- NORRIS (E. H.). — Arrhenoblastoma. A malignant ovarian tumor associated with endocrinological effects. *Am. J. Cancer*, t. XXXII : pp. 1-29, 1938.

- NOVAK (E.) and GRAY (L. A.). — Clinical and pathologic differentiation of certain special ovarian tumors : granulosa cell carcinoma, arrhenoblastoma, disgerminoma, Brenner tumor Am. J. Obst. et Gynec., t. XXXI : pp. 213-229, 1937.
- NOVAK (E.) and LONG (H.). — Ovarian tumors associated with secondary sex changes : granulosa cell carcinoma and arrhenoblastom. J. A. M. A., t. CI ; pp. 1057-1064, 1933.
- NOVAK (J.) und WALLIS (O.). — Vermännlichung und Wiederweiblichung. (Beitrag zur Kenntnis der « Luteinzellentumoren » des Ovariums.) Arch. f. Gynak., t. CLXIV : pp. 543-564, 1937.
- OPPENHEIMER (B. S.) and SILVER (S.). — Cushing's syndrome. Report of six cases. R. T. FRANK anniversary Volume, pp. 226-238. 1 vol. Mosby CO. éd., Saint-Louis, 1937.
- ORRU. — Cité par BENECKE.
- PAPANICOLAOU (C. A.) and FALK (E. A.). — General muscular hypertrophy induced by androgenic hormone. Science, t. LXXXVII : pp. 238-239, 1938.
- PAPANICOLAOU, RIPLEY (H. S.) and SHORR (E.). — Inhibitory effects of male sex hormone on human menstruation and their evaluation by vaginal smears. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., t. XXXVII : pp. 689-692, 1937-38.
- PARKES (A. S.). — Source of androgenic and œstrogenic substances of urine. Lancet, t. II : pp. 902-903, 1937.
- PARKES (A. S.). — Androgenic activity of ovarian extract. Nature, t. CXXXIX : p. 965, 1937.
- PARKES (A. S.). — Ambisexual activity of the gonads. In « Les hormones sexuelles ». 1 vol. Hermann éd., Paris, 1938.
- PFEIFFER (C. A.). — Origin of functional differences between male and female hypophyses. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., t. XXXII : pp. 603-605, 1934-35.
- PFEIFFER (C. A.). — Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. Am. J. Anat., t. LVIII : pp. 195-225, 1936.
- PHELAN (G. W.). — A defeminizing tumor. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXVII : pp. 748-750, 1934.
- PICK (L.). — Über Adenome der männlichen und weiblichen Keimdrüse bei Hermaphroditismus verus und spurius. Nebst Bemerkungen über das endometriummännliche Adenom am inne-

- ren weiblichen Genitale. Berliner klin. Wchschr., pp. 502-509, 1905.
- PICK (L.). — Uber Neubildungen am Genitale bei Zwittern nebst Beitragen zur Lehre von den Adenomen des Hodens und Eiers-
tockes. Arch. f. Gynakol., t. LXXVI : pp. 191-281, 1905.
- PLATE (W. P.). — Arrhenoblastoma ovarii. Nederl. tijdschr. v.
verlosk. en gynaec., t. XXXIX : pp. 71-86, 1936.
- POPOFF (N.). — Testicular tubular adenoma of the ovary. Its
etiologic relations to embryonic vestiges and spontaneous sex
reversal of the female gonads. Report of a case. Arch. Path.,
t. IX : pp. 31-53, 1930.
- POTTENGER (F. M. jr.) and SIMONSEN (D. G.). — A male sex
stimulating and female sex repressing fraction from the adrenal
gland. Endocrinology, t. XXII : pp. 197-203, 1938.
- RAMSAY (A. J.) and MC CAHEY (J. F.). — The potential bisexual
character of the ovary. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXXVI :
pp. 104-108, 1938.
- RAMSAY (A. J.) and MC CAHEY (J.F.). — Virilism and female
pseudohermaphroditism with relation to the bisexual nature
of the ovary. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXXVI : pp. 108-116, 1938.
- RASMUSSEN (A. T.). — Interstitial cell of the testis. In : Cowdry's
special cytology, t. III. 1 vol. Hoeber éd., New-York, 1932.
- RAYNAUD (A.). — Formation d'un urètre mâle, d'un pénis et
absence de vagin chez les souris femelles intersexuées. C. R.
Soc. de Biol., t. CXXVII : pp. 503-506, 1938.
- REICHSTEIN (T.). — Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe.
In : Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung. 1 vol. Akad.
Verlagsgesellschaft éd., Leipzig, 1938.
- REISS (R. A.) and SAPHIR (O.). — Masculinizing elements in the
ovary. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXXV : pp. 954-960, 1938.
- ROBSON (J. M.). — Inhibition of œstrin and of vaginal response
to œstrone by testosterone. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.,
t. XXXV : pp. 49-51, 1936-37.
- ROBSON (J. M.). — Action of testosterone on lactation. Proc. Soc.
Exper. Biol. et Med., t. XXXVI : p. 153, 1937.
- ROBSON (J. M.). — Reactions of the uterine muscles and endome-
trium of the rabbit to testosterone. Quart. J. Physiol., t. XXVI :
pp. 355-359, 1937.

- ROBSON (J. M.). — Antagonism of the vaginal action of triphenylethylene by progesterone and testosterone. *Quart. J. Physiol.*, t. XXVIII : pp. 71-75, 1938.
- SALMON (U. J.). — Effect of testosterone propionate upon gonadotropic hormone excretion and vaginal smears of human female castrate. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVII : pp. 488-491, 1938.
- SALMON (U. J.). — Gonadotropic effect of androgens upon the immature rat ovary. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVIII : pp. 352-353, 1938.
- SAPHIR and PARKER (M. L.). — Adrenal virilism. *J. A. M. A.*, t. CVII : pp. 1286-1288, 1936.
- SAULNIER (F.). — Développement hormonal de l'appareil génital par les esters de testostérone. Thèse de Paris, 1938.
- SCHICKELE (G.). — Adenoma tubulare ovarii (testiculare). *Beitr. Geburtsh.*, t. II : pp. 263-268, 1907.
- SCHILLER (W.). — Zur Frage der Specificität vermannlichender Ovarial tumoren. *Arch. f. Gynak.*, t. CLX : pp. 344-430, 1935.
- SCHILLER (W.). — Recent findings in solid ovarian tumors. *J. Obst. et Gynec. Brit. Emp.*, t. XLIII : pp. 1135-1144, 1936.
- SCHOCKAERT (J. A.). — L'arrhénoblastome : notes cliniques et physiologiques ; communication préliminaire. *Bruxelles méd.*, t. XVI : pp. 525-533, 1936.
- SCIPIADES (E.). — Effect of testosterone injection upon the course of the pregnancy in unoperated and castrated rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVII : pp. 242-244, 1937-38.
- SEDLACZEK (E.). — Geheiltes Arrhenoblastom mit nachfolgender Schwangerschaft ; gleichzeitig ein Beitrag zur Lehre von den hormonal-aktiven Keimdrüsengewachsen. *Arch. f. Gynak.*, t. CLIII : pp. 276-295, 1933.
- SEDLIS (E.). — Geschlechtsumstimmung durch Ovarialtumor. (Arrhenoblastoma). *Arch. f. Gynak.*, t. CXLIX : pp. 223-236, 1932.
- SELYE (H.), MC EUEN (C. S.) and COLLIP (J. B.). — Effect of testosterone on the mammary glands. *Proc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXIV : pp. 201-203, 1936.
- SELLHEIM (H.). — Vermännlichung und Wiederweiblichung bei einem ausgewachsenen Individuum. *Zeitschr. f. mikrosk. anat. Forsch.*, t. III : pp. 382-408, 1925.

- SEVERINGHAUS (A. E.). — A cytological analysis of the anterior lobe of the hypophysis. In : *Les hormones sexuelles*. 1 vol. Hermann éd., Paris 1938.
- SHORR (E.), PAPANICOLAOU (G. N.) and STIMMEL (B. F.). — Neutralization of ovarian follicular hormone by simultaneous administration of male sex hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, t. XXXVIII : pp. 759-762, 1938.
- SPIELMAN (F.). — Tubular adenoma (arrhénoblastoma) of the ovary. *Am. J. Obst. et Gynec.*, t. XXV : pp. 517-521, 1933.
- STARKEY (W. F.), and SCHMIDT jr. (E. C. H.). — The effect of testosterone propionate on the X zone of the mouse adrenal. *Endocrinology*, t. XXIII : pp. 339-345, 1938.
- STEINACH (E.) und KUN (H.). — Luteingewebe und männliche Geschlechtcharaktere. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. CCXXVII : pp. 266-278, 1931.
- STEINACH (E.) und KUN (H.). — Transformation of male sex hormones into a substance with the action of a female hormone. *Lancet*, t. II : p. 845, 1937.
- STEWART (C. A.), BELL (E. T.) and ROELHKE (A. B.). — An interstitial cell tumor of the testis with hypergenitalism in a child of five years. *Am. J. Cancer*, t. XXVI : p. 144-150, 1936.
- STRASSMANN (E.). — Vermännlichung und Wiederweiblichung. *Arch. f. Gynak.*, t. CXXXVII : pp. 1070-1074, 1929.
- STRASSMANN (E.). — Vorführung einer Frau mit Erscheinungen von Vermännlichung durch Ovarialtumor und Wiederweiblichung durch Operation. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynak.*, t. XCVIII : pp. 131-134, 1930.
- STRASSMANN (E.). — Schwangerschaft und Geburt nach Vermännlichung und Wiederweiblichung. *Deutsche Med. Wchschr.*, t. LVII : pp. 540-541, 1931.
- Von SZATHMARY (Z.). — Über eine virilisierende Ovarialgeschwulst. (Arrhenoblastoma ovarii.) *Arch. f. Gynak.*, t. CLVII : pp. 170-186, 1934.
- Von SZATHMARY (Z.). — Hormonuntersuchungen bei Arrhenoblastom. *Arch. f. Gynak.*, t. CLXIV : pp. 478-494, 1937.
- TAYLOR (J. M.), WOLFERMANN (S. J.) and KROCK (F.). — Arrhenoblastom of the ovary. *Surg. Gynec. et Obst.*, t. LVI : pp. 1040-1046, 1933.

- TRAGERMANN (L. J.). — Arrhenoblastoma of the ovary. Arch. Path., t. XIX : p. 907, 1935.
- TUFFIER. — Le virilisme surrénal. Bull. Acad. de Médecine. 3^e série, t. LXXI : pp. 726-731, 1914.
- VARANGOT (J.). — Les tumeurs de la granulosa. (Folliculomes de l'ovaire.) 1 vol. Arnette éd., Paris, 1937.
- VARANGOT (J.). — A propos des tumeurs masculinisantes de l'ovaire. Bull. Soc. Obst. et de Gynéc. Paris, t. XXVII : pp. 39-45, 1938.
- VOSS (H. E.). und LOEWE (S.). — Maskulinierung durch androkinin. Klin. Wchschr., t. X : p. 1957, 1931.
- WAGNER (G. A.). — Die Geschlechtsmerkmale und ihre Beeinflussung durch Tumoren. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynak., t. XCVIII : pp. 134-149, 1930.
- WALLART (J.). — Le rete ovarii comme origine des tumeurs de l'ovaire. Ann. Anat. path., t. VIII : pp. 113-124, 1931.
- WALTERS (W.), WILDER (R. M.) and KEPLER (E. J.). — Suprarenal cortical syndrome with presentation of 10 cases. Ann. Surg., t. C : pp. 670-688, 1934.
- WIESNER (B. P.). — Bemerkung über die Wirkung von « provision auf den penis und die Klitoris der Ratte ». Klin. Wchschr., t. XII : p. 1815, 1933.
- WILLIER (B. H.). — The embryological foundations of sex in vertebrates in Sex and internal secretions. 1 vol. Williams and Wilkins éd. Baltimore, 1934.
- WILLE (S. H.) and ROMANO (S. A.). — Report of a case of luteoma, with review of the literature. Am. J. Obst. et Gynec., t. XXIX : pp. 845-849, 1935.
- WITSCHI (E.). — Sex deviations, inversions and parabiosis. In Sex and internal secretions. 1 vol. Williams and Wilkins éd., Baltimore 1934.
- WOLFE (J. M.) and HAMILTON (J. B.). — Comparative action of testosterone compounds, of oestrone and of combination of testosterone compounds and estrone on the anterior hypophysis. Endocrinology, t. XXI : pp. 603-610, 1937.
- WOLFE (J. M.) and HAMILTON (J. B.). — Action of male sex hormone with and without estrin in the female rat. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., t. XXXVII : pp. 189-193, 1937-38.

WOLFE (S. A.). — Ovarian luteoma. Report of a case. Am. J. Obst. et Gynec. ; t. XIII : pp. 575-576, 1927.

WOLFF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur l'action oestrogène de l'androstérone. C. R. Soc. de Biol, t. CXXI : pp. 1476-1478, 1936.

ZUCKERMAN (S.). — Inhibition of menstruation and ovulation by means of testosterone propionate. Lancet, t. II : pp. 676-680, 1937.

ORLÉANS. — IMPRIMERIE ORLÉANAISE, 68, RUE ROYALE

Visa de la censure, n° 5.O.8.

